

**METHODEN FÜR DIE CHRONOBIOLOGISCHE ANALYSE
VON LANGZEIT - ELEKTROENZEPHALOGRAMMEN
UND EINIGE ANWENDUNGEN IN DER PÄDIATRIE**

Bernhard Arbogast

*Diss
München
1986*

Aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr.med. Dr. h.c. Th. Hellbrügge

METHODEN FÜR DIE CHRONOBIOLOGISCHE ANALYSE
VON LANGZEIT-ELEKTROENZEPHALOGRAMMEN
UND EINIGE ANWENDUNGEN IN DER PÄDIATRIE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Arbogast

aus

München

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.Dr.h.c.Th. Hellbrügge.

.....

Mitberichterstatter:

.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Ronald G. Schmid.....

Dekan: Prof.Dr. Wolfgang Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.1985.....

I N H A L T

Einleitung	1
Literaturübersicht	3
Beobachtungsgut und Methodik	9
 KAPITEL I : <u>Allgemeine Rhythmometrie</u>	15
§1 : Flexogramm-Analyse	21
§2 : Prozentuale Spektrogramme	29
§3 : Lineare Rhythmometrie in Regressionsmodellen ..	33
(3.1) Lineare Individual-Rhythmometrie	38
3.1.1 Parameterschätzung und Konfidenzbereiche ..	38
3.1.2 Diskussion der Voraussetzungen	47
3.1.3 Vergleichstests	53
3.1.4 Bestimmung des minimalen Stichprobenumfangs	58
3.1.5 Perioden-Korrekturverfahren	61
(3.2) Lineare Populations-Rhythmometrie.....	64
3.2.1 Schätzung der Populations-Parameter	65
3.2.2 Konfidenzbereiche	66
3.2.3 Vergleichstests	70
(3.3) Der chronobiologische Serienschnitt	73
(3.4) Chronodesmen	81
 KAPITEL II : <u>Spezielle Rhythmometrie</u>	87
§1 : Aufbereitung von EEG-Daten	88
(1.1) Berechnung von Variablen aus dem EEG	88
(1.2) Ergänzung von Meßlücken	90
§2 : Analyse von Spektral-Parametern	92
(2.1) Chronobiologische Periodenbereiche	92
(2.2) Das chronobiologische Frequenzprofil	95
(2.3) Spektral-Varianzanalysen	97
§3 : Linear-rhythmometrische Imputationen	99
(3.1) Modulationsanalyse	100
(3.2) Kenngrößen für Gruppenbetrachtungen	105
 KAPITEL III : <u>Einige Anwendungen</u>	109
§1 : Chronobiologische Struktur des β -Bandes	110
(1.1) Spektral-Kovarianzanalysen im β -Band	110
(1.2) Lineare Rhythmometrie im β -Band	111

§2 : Modulation zirkaduohoraner Pèrioden	120
§3 : Einfluß verschiedener Antikonvulsiva	124
Diskussion	133
Zusammenfassung	140
Literaturindex	142
Appendix I : Mathematische Grundbegriffe	148
II : Chronobiologisches Glossar	153
III : EEG und Epilepsie	156

Einleitung

Bis vor etwa drei Jahrzehnten wurde die Interpretation biologischer Daten bis hin zur statistischen Analyse fast ausschließlich ohne Berücksichtigung einer Zeitstruktur durchgeführt. Die rein statische Betrachtung von Meßwerten schien für diagnostische wie therapeutische Zwecke ausreichend, und häufig verließ man sich auf eine einzige Messung zu einem nicht näher spezifizierten Zeitpunkt, oder man berechnete einfach Mittelwerte aus verschiedenen Daten über eine physiologische Variable ohne Rücksicht auf verschiedene Meßzeitpunkte.

Große Variabilität des Datenmaterials und das Fehlen von Methoden zur Bewältigung dieses Problems, ebenso wie der Mangel an brauchbaren Konzepten für die Charakterisierung einer Zeitstruktur führten zu der langjährigen Vernachlässigung der Zeit als biologische Dimension. Während PAWLOW⁹⁸ bei einigen seiner Experimente die genaue Uhrzeit eines jeden Schrittes angab, benutzten weder er noch viele andere, die die Uhrzeit mit aufzeichneten, diese Information bei der Auswertung aus, wie dies in Folge von STROEBEL¹⁰⁷ getan wurde.

Selbst in der heutigen Zeit verlassen sich viele Physiologen beispielsweise bei der Blutdruckmessung auf wenige willkürlich gewählte Zeitpunkte, obwohl schon lange bekannt ist, daß die systolischen Werte beim gesunden (HALBERG⁴⁵) wie beim kranken (BARTTER²¹) Menschen großen tageszeitlichen Schwankungen unterworfen sind. Die Motivation für eine routinemäßige statistische Untersuchung der Zeitstruktur einzelner biologischer Variablen und der Beziehungen ihrer strukturellen Komponenten untereinander scheint gering.

Die weit verbreitete Scheu vor einer zeitspezifischen Betrachtungsweise in der Medizin erklärt sich wohl am ehesten mit der Auffassung, daß die hinzugewonnene Information in keinem akzeptablen Verhältnis zum zusätzlichen Aufwand steht. Dabei wird nicht berücksichtigt, daß Untersuchungsergebnisse ohne einen zeitlichen Bezugspunkt zumeist höchst irreführend und damit wertlos sind. Allerdings ergibt sich damit auch die Notwendigkeit, den mit chronobiologischen Studien verbundenen Aufwand möglichst zu reduzieren. Auf der einen Seite kann dies durch

die Entwicklung geeigneter Geräte geschehen, die eine automatische Datenaufzeichnung rund um die Uhr mit geringem Personalaufwand ermöglichen. Ein Beispiel dafür ist die Konstruktion ambulanter Aufnahmegeräte für polygraphische Daten, die in den vergangenen Jahren rapide Fortschritte gemacht hat. Andererseits ist es aber auch nicht minder wichtig, dem Kliniker die Möglichkeit zu geben, auch komplizierte zeitliche Abläufe zu erfassen und zu bewerten. Dazu ist die Entwicklung eines soliden statistischen Instrumentariums mit leicht interpretierbarer graphischer Darstellung der Resultate notwendig, und die bereitgestellten Verfahren müssen in benutzerfreundliche Computerprogramme umgesetzt werden.

In diesem Sinne wird in den Kapiteln I und II dieser Arbeit ein an den Problemen der Analyse von Langzeit-Elektroenzephalogrammen orientierter statistischer Methodenkatalog bereitgestellt. Großes Gewicht haben hierbei Methoden der linearen Rhythmometrie; bezüglich biologischer Interpretierbarkeit und internationaler Standardisierung kommt diesem Methodenkreis, dessen Erweiterung und Systematisierung hier betrieben wird, ein hoher Stellenwert als Konzept zur Beschreibung biologischer Zeitstruktur zu.

Die erarbeiteten statistischen Methoden werden dann in Kapitel III zur Untersuchung chronobiologischer Aspekte der Elektroenzephalographie eingesetzt. Die Motivation hierzu ergibt sich insbesondere durch frühere Erkenntnisse von HELLBÜCKE⁷², HALBERG⁵⁵, KLEITMAN und ENGELMANN⁷⁵ u. MEIER-KOLL⁸⁸ über den entwicklungsphysiologischen Aspekt der Rhythmusstruktur im EEG von Säuglingen und Kleinkindern. Neben einer Demonstration der Funktionsweise der chronobiologischen Analyseprogramme wird mit den Auswertungen von vierzehn polygraphischen 24-Stunden-Ableitungen an Kleinkindern und Säuglingen mit verschiedenen epileptischen Leiden auch der Zweck verfolgt, Möglichkeiten einer chronobiologischen Diagnostik sowie die Notwendigkeit einer chronopharmakologisch orientierten Therapie aufzuzeigen.

Literaturübersicht

Die Anfangsgründe der Chronobiologie als Wissenschaft zur Erforschung und objektivierbaren Quantifizierung der Mechanismen biologischer Zeitstruktur (HALBERG⁶¹) liegen in den frühen 50er Jahren dieses Jahrhunderts. Die chronobiologische Betrachtungsweise knüpft sich an das Prinzip eines internen biologischen Schrittmachers (HALBERG⁶¹), der zunächst in Gestalt des Adrenalzyklus entdeckt wurde (HALBERG 47,48,49,51,60, HAUS 67). Experimente mit Nagetieren (HALBERG 48,49,50, ASCHOFF¹⁰) und Studien am Menschen (ASCHOFF 11,12,13) brachten dann Schritt für Schritt weitere wichtige Aufschlüsse:

- 1) Rhythmen mit einer Periode von 24 Stunden können durch Umwelteinflüsse wie beispielsweise Beleuchtungszyklen manipuliert werden.
- 2) Diese Rhythmen bleiben aber auch bei blinden Tieren oder unter konstant gehaltenen Umweltbedingungen weiter bestehen.
- 3) Rhythmen, die sich dergestalt ohne Synchronisation durch die Umgebung fortsetzen, ändern geringfügig ihre Frequenz; die neue Frequenz weicht unter Umständen signifikant von derjenigen ab, die zuvor zur Synchronisation und Manipulation diente.

HALBERG⁶¹ prägte für endogene Rhythmen mit einer Periode von 24 ± 4 Stunden den Begriff Zirkadian-Periodik. ASCHOFF und WEVER¹⁵ wiesen 1962 bei neun Versuchspersonen, die mehrere Wochen unter konstanten Umweltbedingungen lebten ("Bunker"), spontane Rhythmen mit Periodenlängen zwischen 24.7 und 25.9 Stunden nach, und HALBERG⁵² konnte bei blinden Mäusen Rhythmen mit Periodenlängen von 23.2 bis 23.8 Stunden beobachten. Es konnte gezeigt werden (ASCHOFF 16-19, WEVER⁴²⁻⁴⁴) daß mit einer solchen freilaufenden Rhythmik oder äußeren Desynchronisation (HALBERG⁶¹) im menschlichen Organismus häufig eine innere Desynchronisation (ASCHOFF 18,19, HALBERG 53,61) in Form von Phasenverschiebungen und unterschiedlichen Periodenlängen verschiedener physiologischer Rhythmen einhergeht. Bei Desynchronisationsvorgängen krankhafter Natur gebraucht HALBERG^{60,61} den Begriff Dyschronismus. Anhand des Zirkadian-Rhythmus entwickelte ASCHOFF²⁰ das Konzept eines endogenen Oszillators, der durch einen weiteren

(exogenen) Oszillator (Zeitgeber) synchronisiert wird, und WEVER¹¹²⁻¹¹⁵ beschrieb dieses Prinzip der Phasensteuerung durch ein mathematisches Modell.

Über den Ursprung der endogenen Rhythmik herrscht weitgehend noch Unklarheit. HALBERG^{60,61} geht von mehreren internen Schrittmachern aus, wobei unter anderem die Nebennieren, die Hypophyse und die Epiphyse eine tragende Rolle spielen.

In mehr als drei Jahrzehnten wurden mittlerweile biologische Rhythmen auf allen stufen biologischer Integration entdeckt: Ökosystem, Population, Gruppe, Organismus, Organsystem, Organ, Gewebe, Zelle und subzelluläre Struktur. Schon in einem Bakterium wie Escherichia Coli tritt ein 24-Stunden-Wachstumszyklus auf, und der Mikroorganismus Euglena zeigt einen 24-stündigen Zellteilungs-Zyklus. 24-Stunden-Rhythmen sind prominent in fast allen Gattungen von Lebewesen bis hin zum Menschen. Aber auch Rhythmen mit längerer Periode lassen sich häufig nachweisen. So entdeckte HALBERG⁵⁶ 1965 neben der Zirkadian-Periodik ebenfalls einen Wochen-Rhythmus in der Ausscheidung von 17-Keto-Steroid im Urin. HALBERG und PANOFISKY⁵⁴ wiesen auch Rhythmen mit kürzeren Perioden als 24 Stunden nach, die HALBERG⁵⁵ unter dem Begriff Ultradian-Rhythmen zusammenfaßte.

Von HALBERG⁶¹ wurde eine exakte definitorische Einteilung der Periodenlängen biologischer Rhythmen in Teilbereiche vorgenommen, die nach HELLBRÜGGE⁶⁸ zirkametrische Perioden genannt werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten chronobiologischen Periodenbereiche.

Tabelle 1: Chronobiologische Frequenz- bzw. Perioden- bereiche nach HALBERG ⁶¹	Frequenzbereich	Periode
	ultradian	< 20 Stunden
	zirkasemidian	12 $\pm$ 1 Std.
	zirkaduohoran	1.0 - 2.5 Std.
	zirkadian	20 - 28 Std.
	dian	24 Std.
	infradian	> 28 Std.
	zirkaduodian	2 $\pm$ 0.5 Tage
	zirkaseptan	7 $\pm$ 2 Tage
	zirkatriseptan (-vigintan)	21 $\pm$ 3 Tage
	zirkatrigintan	30 $\pm$ 5 Tage
	zirkannual	1 Jahr $\pm$ 2 Monate

Bei chronobiologischen Betrachtungen im Bereich der Pädiatrie hat man es neben Rhythmusveränderungen, wie sie auch im Erwachsenenalter auftreten können, zusätzlich mit einer entwicklungsbedingt dynamischen Zeitstruktur zu tun. KLEITMAN und ENGELMANN⁷⁵ sowie PARMELEE⁹⁵ und HALBERG⁵⁵ untersuchten über längere Zeiträume das Schlaf-Wach-Verhalten von Kindern, und HELLBRÜGGE⁶⁹⁻⁷¹ konnte durch Vergleich der jeweiligen Daten nachweisen, daß die zirkadiane Periodendauer mit Werten zwischen 23 und 25 Stunden individuell geprägt ist, und daß sich erst nach einer - ebenfalls individuell verschiedenen - Einschwingdauer eine Synchronisation mit der exogenen 24-Stunden-Periodik einstellt. Ferner ist in der postnatalen Phase zunächst die ultradiane Rhythmik in Form eines polyphasischen Aktivitätsrhythmus stärker vertreten und wird nach den ersten Lebenswochen durch die Entwicklung des Zirkadian-Rhythmus zurückgedrängt. Eine im Laufe der Entwicklung eintretende Verlängerung der Schlaf-Wach-Phasen und die zunehmende Häufung der Schlafphasen in den Nachtstunden wurde schon 1927 von BÜHLER²⁹ dokumentiert und konnte durch die Ergebnisse von GESELL⁴², KLEITMAN und ENGELMANN⁷⁵ sowie HELLBRÜGGE⁷¹ bestätigt werden.

Den Mechanismus des entwicklungsbedingten Übergangs von der Ultradianen zur zirkadian dominierten Rhythmusstruktur bezeichnet HELLBRÜGGE⁷² als einen Lernprozess im Organismus, wobei die Synchronisation aufgrund der unterschiedlich raschen Reifung verschiedener Wahrnehmungsorgane (HELLBRÜGGE 70,71,72) stufenweise eintritt. HELLBRÜGGE⁷² bezeichnet diesen Vorgang als zeitliche Dissoziation, die eine Physiologische Desynchronisation im ersten Lebensabschnitt bewirkt. Nach HELLBRÜGGE⁷¹ ist jedoch die Ultradian-Periodik als "ursprünglich endogene Periodik, die während des ganzen Lebens vorhanden bleibt" weiterhin immanent an der Gesamtrhythmik beteiligt und tritt, wie von HALBERG⁵² gezeigt werden konnte, im Zustand der Desynchronisation wieder in den Vordergrund. Ein mathematisches Konzept für die Entwicklungsphysiologie der Körperrhythmik wurde von HALBERG^{54,56} durch die Berechnung von Varianzspektren und die Ermittlung eines Zirkadianquotienten (HALBERG⁵⁵) als Anteil der 24-Stunden-Rhythmuskomponente an der Gesamtvariation erarbeitet.

Mit der Entwicklung einer automatischen Computeranalyse von Elektroenzephalogrammen (siehe MEIER-KOLL^{85,86,87}, ZETTERBERG¹¹⁶)

wurde eine Beobachtung der Mechanismen chronobiologischer Entwicklung im Kindesalter auch an polygraphischen Parametern wie EEG-Varianzspektren möglich. MEIER-KOLL^{87,88} dokumentierte in einer polygraphischen Studie lückenlos die Zeitstruktur der postnatalen Entwicklung in den ersten drei Lebensmonaten und konnte eine klare Entsprechung der biologischen Rhythmik in EEG und EMG zu der entsprechenden Rhythmik in verschiedenen Verhaltensparametern finden.

Neben Untersuchungen an gesunden Subjekten wurden auch zahlreiche Studien über die Struktur biologischer Rhythmen bei Epilepsien durchgeführt. Schon 1931 fand PATRY⁹⁷ eine Beziehung zwischen der Tageszeit und dem Auftreten epileptischer Anfälle, und GRIFFITHS⁴³ beschrieb 1938 einen "Rhythmus der Epilepsie". HALBERG⁴⁶ entdeckte 1952 eine Tagesperiodik im Ausmaß paroxysmaler Entladungen im Gehirn bei Epileptikern. Zirkadiane und ultradiane Rhythmen in der Anfallsfrequenz bei Patienten mit verschiedenen Epilepsien wurden auch von ROSS¹⁰⁰, HALBERG⁴⁴, SATO¹⁰², DALY³⁴ und KELLAWAY⁷⁶ dokumentiert.

In Verbindung mit epileptischen Erkrankungen oder schweren Behinderungen können häufig auch generelle Dyschronismen auftreten (EDITORIAL⁴⁰). MEIER-KOLL^{89,90} entdeckte eine prominente Ultradian-Periodik in EEG und EMG eines spastischen sowie in der stereotypen Handmotorik eines geistig behinderten Kindes. STERMAN¹⁰⁵ wies nach, daß die Frequenzstruktur im Schlaf-EEG bei einer Gruppe von Epileptikern von der einer gesunden Kontrollgruppe signifikant abwich. LE WINN⁸² spricht im Zusammenhang mit Behinderungen von einer "verlangsamten Reifung der höheren Stabilisierungsmechanismen des Gehirns", wodurch dann auch der Entwicklungsprozeß der zirkadianen Synchronisation verzögert werden kann. Daß auch die Therapie mit antiepileptischen Medikamenten einen erheblichen, eventuell unerwünschten, Einfluß auf die Rhythmusstruktur im EEG haben kann, läßt sich unter anderem aus Forschungsergebnissen von PASSOUANT⁹⁶, HALBERG⁶³ sowie KUTT und LOUIS⁸⁰ folgern.

Die Ergebnisse vieler Studien über biologische Rhythmen im EEG sind deskriptiver Natur, da die Anwendung statistischer Methoden häufig nicht über die Berechnung von EEG-Varianzspektren hinausgeht, deren Zeitstruktur im chronobiologischen Sinne dann makroskopisch (HALBERG⁶¹) beurteilt wird. Einen ersten Ansatz für eine

weitergehende mikroskopische Analyse (HALBERG⁶¹) von EEGs zur Quantifizierung und Objektivierung der Ergebnisse lieferten HALBERG und KÜNKEL⁵⁸ im Jahre 1968. Aber auch schon vorher war die Erkenntnis gereift, daß die Chronobiologie wie kaum eine andere Sparte von Biologie und Medizin auf eine Vielzahl statistischer Methoden zur objektiven Rhythmometrie angewiesen ist.

Zu Beginn der chronobiologischen Forschung wurden Verfahren der klassischen Zeitreihenanalyse, wie sie beispielsweise in der Physik schon lange Verwendung fanden, in modifizierter Form übernommen (KÖHLER⁷⁷). Bei einer Berechnung von Varianzspektren ist man allerdings auf lange, dichte Zeitreihen angewiesen, eine Voraussetzung, die im physikalisch-technischen Bereich zwar zumeist leicht zu erfüllen ist, die aber in der Biologie Probleme aufwirft, da hier kurze und spärliche Datenreihen eher die Regel als die Ausnahme sind. Man suchte also nach neuen Ansätzen, die der biologischen Datenstruktur eher gerecht werden. Eine auf der linearen Regressionsanalyse basierende Anpassung einer Cosinusfunktion mit bekannter Periode an die Daten, der SINGLE COSINOR (HALBERG⁵⁹, BLISS²⁵, NELSON⁹²) wurde bald zu einer Art Standardverfahren in der Chronobiologie. Es folgten Erweiterungen und Ergänzungen der Cosinor-Methode, die eine Rhythmometrie in Populationen (NELSON⁹²) bzw. für mehrere Rhythmuskomponenten gleichzeitig (Orthophase, nur für zeitlich äquidistante Daten: TONG¹⁰⁸) ermöglichten. Die Konstruktion von Toleranzbändern um eine Cosinuskurve, sogenannten Chronodesmen (unter Verwendung einer Approximationsmethode von WALD und WOLFOWITZ¹⁰⁹) wurde von HALBERG⁶² für die Berechnung zeitspezifischer Normbereiche vorgeschlagen. Der chronobiologische Serienschnitt (siehe HALBERG⁶¹), der auf einer Einteilung des Meßzeitraums in mehrere Analyseintervalle beruht und seine Verwendung in mehrstufigen linearen Auswertungs-Schemata (ARBOGAST⁶) ermöglichten größere Flexibilität bei der Datenanalyse. Die Linear-Nicht-lineare Rhythmometrie (MARQUARDT⁸⁴, RUMMEL¹⁰¹) ermöglichte schließlich auch eine Schätzung von nicht genau bekannten Perioden.

In dieser Arbeit soll zunächst die allgemeine statistische Methodik der Chronobiologie systematisiert und so ausgebaut und ergänzt werden, daß die daraus entwickelten Analyseprogramme für die chronobiologische Auswertung von Langzeit-EEGs geeignet

sind. Durch spezielle darauf aufbauende Rhythmometrie-Verfahren soll außerdem die Berechnung repräsentativer Kenngrößen für die Rhythmus-Struktur des EEG ermöglicht werden.

Im Anschluß daran wird mit den erarbeiteten statistischen Verfahren eine chronobiologische Analyse des bislang wenig beachteten β -Bandes im EEG vorgenommen. Ferner wird die Modulation zirkaduohoraner Perioden im EEG sowie der Einfluß verschiedener Medikamente auf die Gesamtrhythmik untersucht.

Für diese Auswertungen stehen vierzehn 24-Stunden-Ableitungen des kindlichen EEG aus einer Pilotstudie zur Verfügung.

Beobachtungsgut und Methodik

BEOBACHTUNGSGUT

An zehn Kindern (Patienten der Klinik des Kinderzentrums München) in Altersstufen von acht Monaten bis sieben Jahren (Median 16 Monate) wurden im Rahmen einer Pilotstudie eine bis zwei polygraphische Ableitungen über 24 Stunden durchgeführt. Insgesamt standen vierzehn Ableitungen rund um die Uhr zur Verfügung.

Aus der klinischen Diagnose resultierte eine Einteilung des Krankenguts in vier Gruppen:

- (N) Normales EEG
- (B) BNS-Anfallsleiden mit Hypsarrhythmie und Mehrfachbehinderung
- (I) BNS-Anfallsleiden ohne Hypsarrhythmie im anfallsfreien Intervall (Intervall-BNS)
- (E) Andere epileptische Anfallsleiden: Lennox-Syndrom und multifokale generalisierte Epilepsien.

In acht der vierzehn Fälle standen die Patienten im Zeitraum der Ableitung unter Antikonvulsiv-Therapie (Clonazepam, Phenobarbital, Primidon, Suximid) mit Medikamenten-Gabe um 6⁰⁰, 14⁰⁰ und 22⁰⁰ Uhr. In vier Fällen lag ein anderes Medikationsschema vor, und in zwei Fällen waren die Kinder untherapiert. Tabelle 2 gibt Auskunft über Alter, Diagnosegruppe und Therapieform aller Individuen.

METHODE DER ABLEITUNG

Alle Patienten wurden einer polygraphischen Untersuchung unterzogen. Neben dem Elektroenzephalogramm wurden auch Respirogramm, Elektrokardiogramm und Aktivität abgeleitet. Um Aussagen über zirka- und ultradiane Rhythmen machen zu können, wurde der Beobachtungszeitraum auf 24 Stunden festgelegt.

Zur Ausschaltung von Umwelteinflüssen fanden alle Untersuchungen in einem speziell dafür konstruierten Raum statt, der durch gute akustische und elektromagnetische Isolierung, Wärmedämmung und eine eigene Lichtquelle Einflüsse von außen weitgehend vermied.

Pat. -Nr.	Alter (Jahre:Monate)	Diagnose	Therapie	Medikations- schema
1a	0 : 8	B	Clonazepam	0600/1400/2200
1b	0 : 10	I	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200 0600/1800
2	3 : 5	E	Suximid	0700/1300/1900
3	1 : 8	N	Ø	-
4	1 : 0	B	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200
5	1 : 11	I	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200 1400/2200
6	2 : 6	E	Primidon	0700/1900
7	7 : 0	E	Primidon	0700/1300/1900
8a	0 : 11	I	Phenobarbital	0600/1400/2200
8b	1 : 1	B	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200
9a	0 : 11	I	Clonazepam	0600/1400/2200
9b	1 : 0	E	Phenobarbital	0600/1400/2200
10a	0 : 11	B	Ø	-
10b	1 : 0	B	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200

Tabelle 2 :

Liste der in der Pilotstudie abgeleiteten 24-Stunden-EEGs.

Die Abkürzungen in der Spalte "Diagnose" bedeuten:

B: BNS-Anfallsleiden mit Hypsarrhythmie und Mehrfachbehinderung

I: BNS-Anfallsleiden ohne Hypsarrhythmie im anfallsfreien Intervall ("Intervall-BNS")

E: Andere epileptische Anfallsleiden (Multifokal, generalisiert, Lennox-Syndrom)

N: Normales EEG

Ergänzend wurden minutenweise Aufzeichnungen über verschiedene Verhaltensparameter wie Schlaf, Unruhe, Krämpfe, Nahrungsaufnahme und verschiedene Bewegungsmuster durchgeführt.

Die Ableitung des Elektroenzephalogramms, das im Rahmen dieser Arbeit nach einigen Aspekten chronobiologisch analysiert wird, soll hier detailliert beschrieben werden.

Chlorierte Silberelektroden mit kleiner Auflagefläche wurden mit Kollodium am kindlichen Kopf befestigt, um die Notwendigkeit einer Manipulation während der relativ langen Ableitungsdauer von 24 Stunden möglichst gering zu halten und einen festen Sitz zu gewährleisten. Der Elektroden-Hohlraum wurde regelmäßig mit Synapse-Gel aufgefüllt, um eine gleichmäßige Qualität der Ableitung zu sichern. Das Klebeschema orientierte sich einheitlich an einem reduzierten Ten-Twenty-System mit bipolarer Technik (siehe Abbildung 1). Vor jeder Ableitung wurde mit einer Wechselstrom-Messung kontrolliert, ob sich der Elektroden-Widerstand innerhalb eines zulässigen Bereichs von 3-5 k Ω befand.

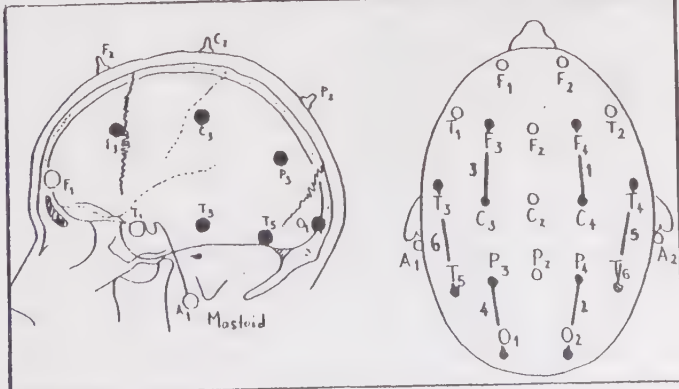
EEG, EKG, Aktivität und Zeitcode wurden mit einem Tintenschreiber (Elma Schönander, Zeitkonstante 0.3 Sekunden, Filter 30 Hz, Verstärkungsfaktor 50 μ V=7mm, konstant für alle Kanäle) graphisch aufgezeichnet.

Abbildung 1:

EEG-Ableitungsschema: Position der Elektroden im Ten-Twenty-System. Die eingetragenen Kanäle 1-4,6 wurden zusammen mit Zeitcode auf acht Spuren eines Analog-Magnetbandgeräts aufgezeichnet.

Legende:

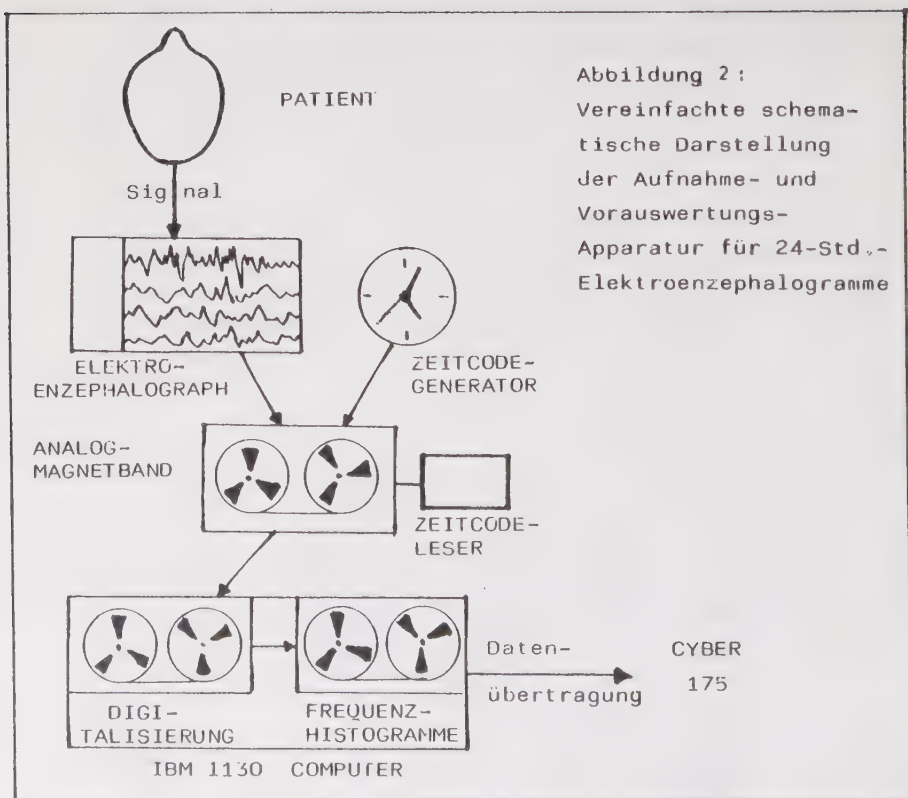
F: Frontal
T: Temporal
C: Zentral
P: Parietal
O: Occipital
A: Auricular



Die EEG-Kanäle 1-4,6 (links frontal, temporal, parieto-occipital, rechts parieto-occipital, temporal) sowie EKG, Aktivität und Zeitcode wurden außerdem auf Analog-Magnetband (AMPEX) festgehalten.

ON-LINE - VORAUSWERTUNG

Das Analog-Signal der EEG-Kanäle 2, 3, 4 und 6 (s.oben) wurde schon während der Ableitung von einem IBM 1130-Computer digitalisiert und auf Digital-Magnetband gespeichert. Nach einem Amplituden-Intervall-Verfahren (MEIER-KOLL⁸⁶) wurden ebenfalls on-line Frequenzhistogramme für 30-Sekunden-Abschnitte berechnet und auf einem zweiten Digitalband gespeichert. Diese wurden wiederum zu 5-Minuten-Frequenzhistogrammen zusammengefaßt und in graphischer Darstellung ausgegeben. Außerdem wurden die numerischen Werte der 5-Minuten-Frequenzhistogramme zu den Kanälen 4 und 6 als Rohdaten für die chronobiologische Hauptanalyse auf Lochkarten gestanzt.



Ableitung und Vorauswertung sind in Abb.2 schematisch dargestellt. Ein Output-Beispiel für 5-Minuten-Frequenzhistogramme ist in Abbildung 3 gegeben.

CHRONOBIOLOGISCHE HAUPTANALYSE

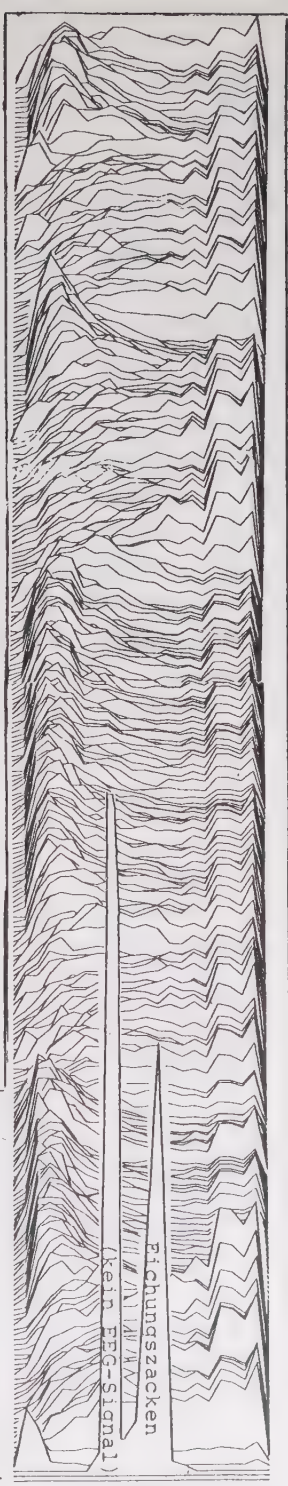
Für die chronobiologische Hauptanalyse stand die CYBER 175-Computeranlage des Leibniz-Rechenzentrums zur Verfügung. Dort wurden spezielle Programme zur Datenaufbereitung (siehe II.1) und Rhythmometrie (siehe Kap. I, II) erstellt. Die chronobiologischen Programme wurden in der Programmiersprache FORTRAN V entwickelt und in permanenten Dateien abgespeichert. Die aufbereiteten Datensätze aus den EEG-Ableitungen wurden ebenfalls permanent gespeichert. Für die verschiedenen chronobiologischen Analysen (siehe Kap. III) wurden jeweils durch Lochkarten-Eingabe von Systemkommandos (Cyber Control Language) und Programm-Parametern der Zugriff auf Dateien, die Programmabläufe und die Datenübergabe zwischen einzelnen Programmen gesteuert. Ergebnisse wurden als Liste oder in Form von Graphiken ausgegeben. Für Varianzanalysen stand das SPSS-System zur Verfügung (SPSS¹⁰⁶). Eine kurze Übersicht über die in den Kapiteln I und II erläuterten Programme ist in Abb. 4 gegeben.

Abbildung 3:

5-Minuten-Frequenzhistogramme über den Temporal-Kanal eines 12 Monate alten Kindes mit BNS-Anfallsleiden. Darstellung im Hidden-Lines-Verfahren, dadurch quasi-dreidimensionaler Eindruck.

Jede Linie repräsentiert Zählwerte von Frequenzen im Bereich von 1-30 Hz (von links nach rechts) für 5 Minuten.

ZEIT



[illegible]

KAPITEL I

Allgemeine Rhythmometrie

Die Notwendigkeit einer zeitspezifischen Betrachtungsweise bei der Erhebung und Analyse medizinischer Daten ist eine nicht mehr von der Hand zu weisende Tatsache. Lange und dichte Zeitreihen aus zahlreichen Studien, die im Laufe der letzten drei Jahrzehnte durchgeführt wurden, haben zu der Erkenntnis geführt, daß fast alle biologischen Variablen $Y(t)$ (hier explizit als zeitabhängige Funktion angegeben) ein mehr oder weniger periodisches Verhalten aufweisen. Daher ist es in vielen Fällen nützlich, eine Meßreihe durch ein Modell zu beschreiben, das sich aus einem deterministischen Teil $f(t, \underline{\theta})$ und einer Rauschkomponente $Z(t)$ zusammensetzt. $f(t, \underline{\theta})$ hängt außer von der Zeit von einem Parametervektor $\underline{\theta}$ ab und kann rhythmische sowie arrhythmische Komponenten enthalten.

In erster Näherung können $f(t, \underline{\theta})$ und $Z(t)$ additiv verknüpft werden, so daß die Variable in der folgenden Form darstellbar ist:

$$(1) \quad Y(t) = f(t, \underline{\theta}) + Z(t)$$

Als weitere vereinfachende Approximation wird häufig $Z(t)$ als eine Reihe unabhängiger Störungen mit Mittelwert Null vorausgesetzt.* Diese Annahme sollte, wann immer möglich, durch Residuen-Tests überprüft werden (siehe §3).

Vom makroskopischen zum mikroskopischen Ansatz

Einen ersten Aufschluß über die zeitliche Struktur einer biologischen Variablen gibt zunächst ein CHRONOGRAMM, d.h. eine graphische Darstellung der gemessenen Rohdaten gegen die Zeit (siehe Abbildung 5). Diese rein deskriptive Art der Betrachtung, die ohne inferenzstatistische Schätzung von Rhythmus-Parametern

* Im allgemeineren Fall ist $Z(t)$ eine stationäre Zeitreihe, deren Struktur durch geeignete Schätz-Verfahren bestimmt werden muß.

Häufigkeit von Delta-Wellen

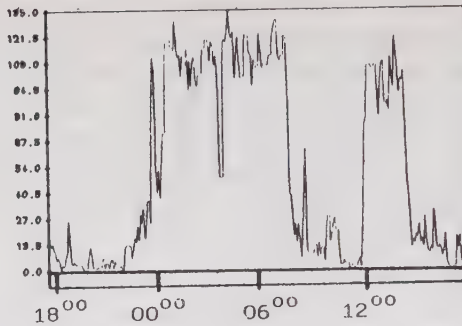


Abbildung 5 :

Häufigkeit von Delta-Wellen im normalen EEG eines 20 Monate alten Kindes als Beispiel für ein Chronogramm.

operiert, nennt man auch MAKROSKOPISCH. Im Gegensatz dazu wird ein Ansatz, der mit statistischen Schätz- und Testverfahren die ursprüngliche Datenvielfalt auf objektive Kenngrößen reduziert und damit eine quantitative Auflösung der zeitlichen Charakteristika von biologischen Datenreihen betreibt, als MIKROSKOPISCH bezeichnet (siehe HALBERG⁵⁸). Der Grad der Auflösung differiert zwischen verschiedenen mikroskopischen Verfahren und kann durch sogenannte IMPUTATION - die Weiterverarbeitung statistisch ermittelter Kenngrößen mittels erneuter mikroskopischer Analyse - sequentiell gesteigert werden. Man muß dabei allerdings immer beachten, daß jede statistische Prozedur auf gewisse Grundvoraussetzungen angewiesen ist, bei deren Nichtbeachtung Schätzungen und Tests nicht mehr verlässlich sind. Außerdem werden durch zu starke Vereinfachung eventuell wichtige strukturelle Elemente übersehen. Genauso wie eine rein makroskopische Betrachtung die Gefahr einer Fehlinterpretation in sich birgt, kann also auch eine übersteigerte oder einseitig orientierte mikroskopische Analyse irreführen (siehe Abb.6)

Bei der Auswahl eines geeigneten Analyse-Ansatzes sind insbesondere folgende Kriterien zu beachten:

1) ÄQUIDISTANZ-KRITERIUM

Haben benachbarte Meßzeitpunkte jeweils gleiche Abstände?

2) FREQUENZSELEKTIONS-KRITERIUM

Sind die Perioden der rhythmischen Komponenten bekannt, approximativ bekannt oder unbekannt?

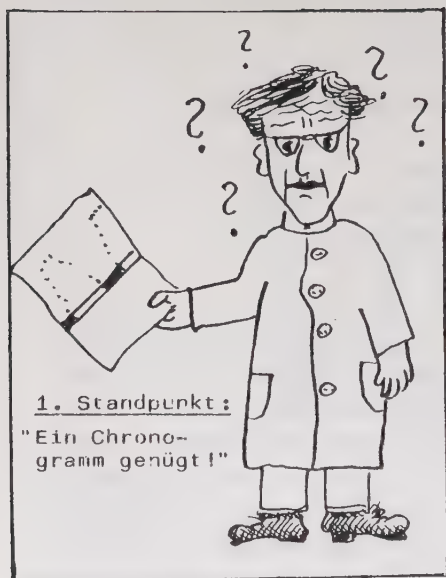
3) DATENQUANTITÄTS-KRITERIUM

Wie dicht und wie lang ist die Meßreihe?

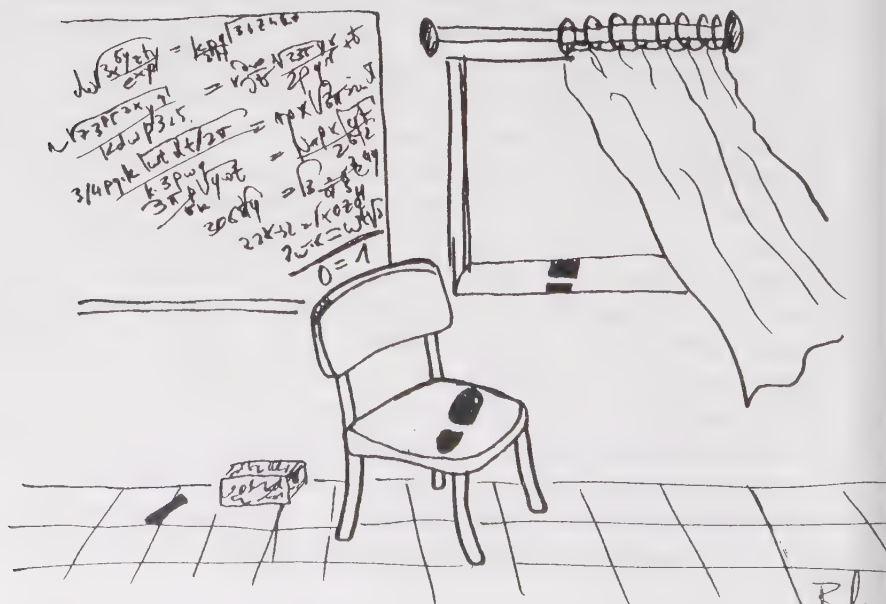
Die Grundannahmen für die in §§ 1-3 vorgestellten Analyseverfahren leiten sich nicht allein aus den Kriterien 1) - 3) ab. Weitere (und nicht minder wichtige) methodenspezifische Voraussetzungen werden jeweils an Ort und Stelle behandelt.

Bei bekannten Perioden sind die in § 3 behandelten Methoden der linearen Rhythmometrie empfehlenswert. Kriterien 1) und 3) sind für diese Verfahren unerheblich. Bei längeren Reihen genügt schon, wie später gezeigt wird, eine approximative Kenntnis der kürzesten erwarteten Periode um mit frequenzadaptiven iterativen Modifikationen linear-rhythmometrischer Verfahren arbeiten zu können (siehe "Serienschnitt", § 3.3)*. In diesem Fall kann auch alternativ die in § 1 behandelte Plexogramm-Analyse verwendet werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die Kurvenform des periodischen Signals völlig unbekannt oder extrem nicht-sinusoidal ist. Sind die Perioden unbekannt, so können für äquidistante Zeitpunkte (Kriterium 1)) die in § 2 behandelten spektralanalytischen Programme von Nutzen sein. Der Bereich von Frequenzen, der dabei untersucht werden kann, ist durch Kriterium 3) festgelegt (siehe § 2). Geringfügige Abweichungen von der Äquidistanz wie z.B. kleinere Meßlücken sind dabei nicht von gravierender Bedeutung. Solche Unregelmäßigkeiten können mit einem im Paragraphen 1 des II. Kapitels erläuterten Verfahren behoben werden.

Eine grobe Übersicht über die möglichen Abläufe einer optimalen Analyse chronobiologischer Daten ist in Abbildung 7 gegeben. Im Sinne biologischer Relevanz und interpretierbarkeit hat man es in der Chronobiologie häufig mit Fragestellungen zu tun, die sich auf wenigstens annähernd bekannte Perioden beziehen.



Die Folge: IRREFÜHRENDE ERGEBNISSE UND VERZWEIFLUNG!



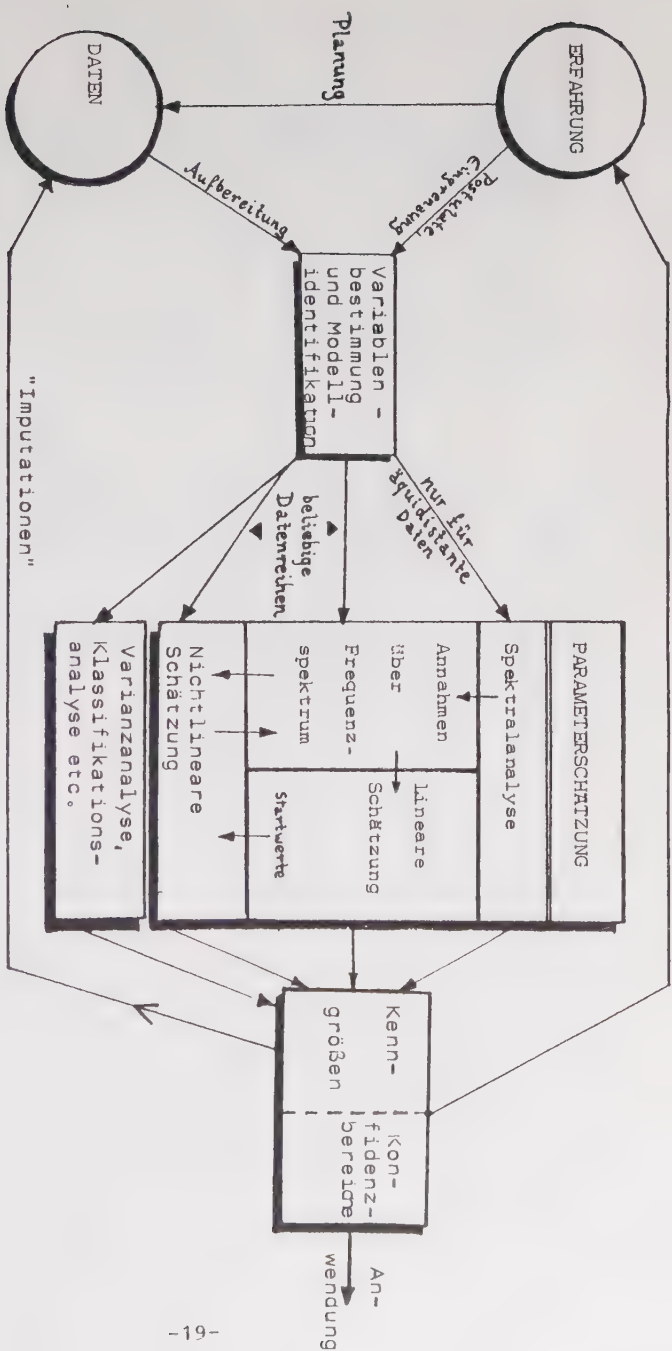


Abbildung 7:

Stufen der chronobiologischen Datenanalyse
Man beachte unter anderem die Unterscheidung zwischen
zeitlich äquidistanten und beliebigen Datenreihen.
Der "Imputationen"- Kreislauf kann auch mehrmals
durchlaufen werden.

Ein solches Vorwissen kann durch Erfahrung aus früheren Studien oder durch eine Spektralanalyse vor der eigentlichen Hauptanalyse gewonnen werden. Ich werde mich daher im Rahmen dieses Kapitels vorwiegend mit Methoden der linearen Rhythmometrie befassen, aber auch das Plexogramm und die Spektralanalyse nicht ganz vernachlässigen.

INCIDIT IN SKYLLAM
QUI VULT VITARE CHARYBDIM

(Vergil, Aeneis)

§ 1: Plexogramm - Analyse

Die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen gehört zu den einfachsten Methoden bei der Analyse biologischen Datenmaterials. In diesem Paragraphen soll gezeigt werden, wie mit diesem statistischen Minimal-Werkzeug ein erster Schritt zur mikroskopischen Betrachtung biologischer Zeitreihen ausgeführt werden kann, und wie durch Hinzunahme eines Normalverteilungskriteriums sowie einer klassischen Varianzanalyse ein vermutter Rhythmus (d.h. ein periodisches Signal in der Datenreihe) entdeckt und nach objektivierbaren Kriterien etabliert und quantifiziert werden kann.

Zunächst soll das PLEXOGRAMM, eine semi-deskriptive Methode zur Entdeckung und Beschreibung einer vermuteten Rhythmik, betrachtet werden. Dieses Verfahren kommt ohne Normalverteilungs-Annahme lediglich mit der Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen aus und ähnelt sehr stark den in anderen Bereichen der Medizin benutzten Signalmittelungs-Techniken (z.B. evozierte Potentiale, siehe SCHERG⁴⁰⁴). Wir nehmen an, daß in einer zeitabhängigen Datenreihe $(t_i, y_i)_{i=1, N}$ ein periodisches Signal $f(t)$ vorliegt, d.h.:

$$(2) \quad y_i = f(t_i) + e_i \quad ; \quad f(t) = f(t + \tau_0)$$

Dabei ist $f(t)$, eine (nicht näher zu spezifizierende) periodische Funktion (Periode τ_0) der Signalteil, und die zentrierten, unabhängigen Errors e_i bilden die Rauschkomponente. Das bedeutet im Hinblick auf die deterministische Komponente $f(t)$, daß sich das Signal nach Ablauf der Zeit τ_0 exakt wiederholt, wobei jedoch vorläufig noch keine Aussagen über die Kurvenform impliziert sind. Unter dieser Grundannahme teilen wir den Meßzeitraum in m Abschnitte J_j der Länge τ_0 (INTERVALLE) und diese wiederum in n Unterabschnitte I_i^j der Länge Δt (SEKTOREN) ein. Auch das eventuell vorhandene Reststück J_R der Reihe wird entsprechend zerlegt. Aus Notationsgründen wird im folgenden eine Reihe ohne Reststück angenommen. Die Zerlegung ist in Abbildung 8 illustriert.

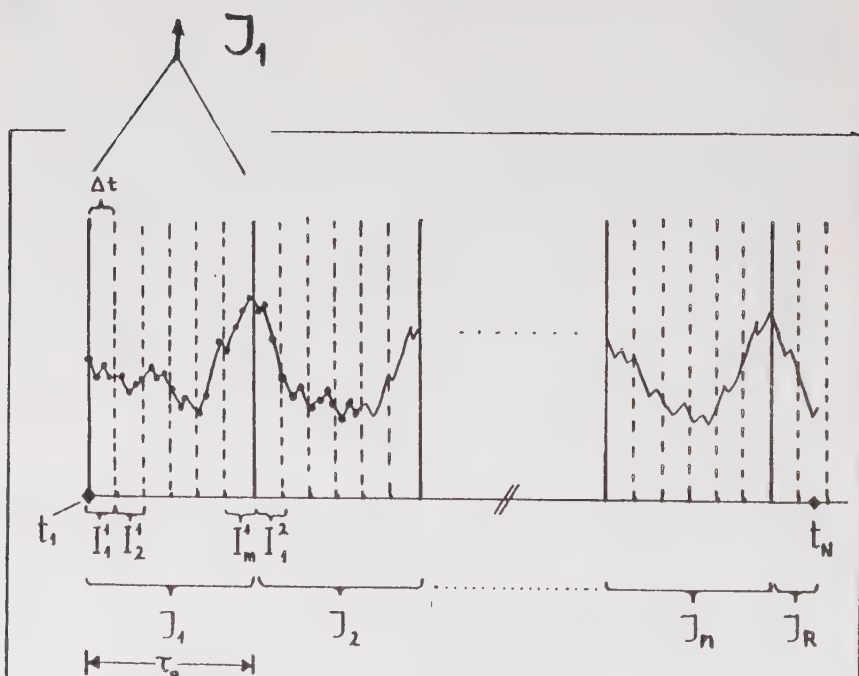
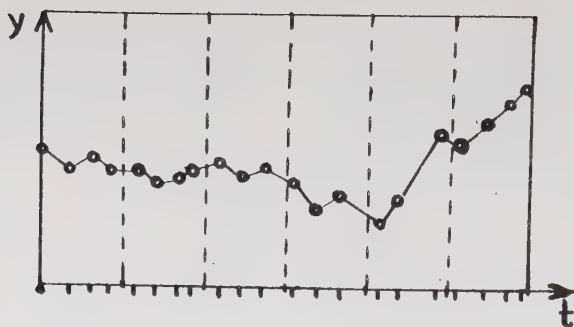


Abbildung 8 :
 Abstrakte Illustration der Intervall-Einteilung des
 Meßzeitraumes für die Plexogramm-Analyse;
 darüber zur Verdeutlichung verbreiterte Darstellung des
 ersten Intervalls mit markierten Meßzeitpunkten.

Nun werden jeweils die Daten aus korrespondierenden Teilintervallen I_i^j zusammengerechnet, d.h. man bildet die Mittelwerte

$$(3) \quad x_i = \frac{1}{v_i} \sum_{j=1}^n \sum_{t_k \in I_i^j} y_k \quad ; \quad v_i = \left| \bigcup_{j=1}^n \{k | t_k \in I_i^j\} \right|$$

und die Varianzen

$$(4) \quad s_i^2 = \frac{1}{v_i - 1} \sum_{j=1}^n \sum_{t_k \in I_i^j} (y_k - x_i)^2$$

Die Mittelwerte x_i sowie die dazugehörigen Standardabweichungen $S_i = \sqrt{s_i^2}$ und Mittelwert-Standardabweichungen $s_i = \sqrt{s_i^2 / v_i}$ werden dann im Plexogramm

wie in nebenstehender Abbildung zusammengefaßt. Durch die Mittelung sollen sich die als zentriert vorausgesetzten Errors gegenseitig auslöschen, während das nach Voraussetzung in allen Intervallen identische Signal verstärkt wird.

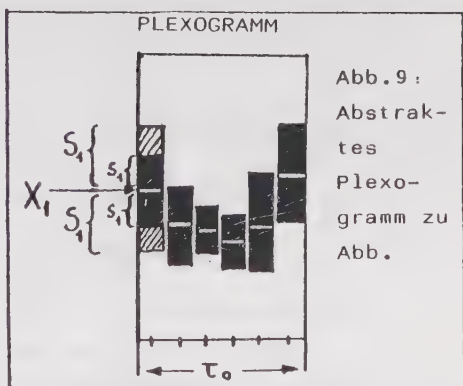


Abb. 9:
Abstrak-
tes
Plexo-
gramm zu
Abb.

Zusätzliche Information über den Verlauf der Signalkurve innerhalb der Intervalle läßt sich durch die Berechnung bestimmter Kenngrößen für alle J_j gewinnen. Solche Intervall-Statistiken sind beispielsweise

- 1) der Intervall-Mittelwert $\bar{y}_j = \frac{1}{\mu_j} \sum_{t_k \in J_j} y_k$; $\mu_j = |\{k | t_k \in J_j\}|$
- 2) das Intervall-Maximum $\text{Max}_j = \max \{y_k | t_k \in J_j\}$
- 3) das Intervall-Minimum $\text{Min}_j = \min \{y_k | t_k \in J_j\}$

und, falls Maximum bzw. Minimum jeweils nur an einer Stelle des Intervalls angenommen werden,

- 4) der Zeitpunkt des Maximums $T_{\text{max}}^j = t_k$ mit $y_k = \text{Max}_j$
- 5) der Zeitpunkt des Minimums $T_{\text{Min}}^j = t_k$ mit $y_k = \text{Min}_j$

Die zu den Intervall- Mittelwerten berechneten Intervall-Varianzen $\hat{\sigma}_j^2 = \frac{1}{\mu_j - 1} \sum_{t_k \in J_j} (y_k - \bar{y}_j)^2$ und die daraus berechneten

Standard- und Mittelwert-Standard-Abweichungen liefern ein Maß für die Variabilität innerhalb der Intervalle.

Bei Datenreihen, die in engen Bereichn stark fluktuieren, kann die Zuverlässigkeit der Statistiken 2) - 5) dadurch verbessert werden, daß zu ihrer Berechnung nicht die ursprünglichen Daten herangezogen werden, sondern eine geglättete Reihe, die durch Mittelung einer jeweils konstatnten Anzahl benachbarter Werte entsteht.

Aus den Intervall-Statistiken können durch Mittelung auch Global-Statistiken nebst Mittelwert-Standardabweichungen berechnet werden, nämlich

1) der Global-Mittelwert $\bar{Y} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \bar{y}_j$ ($\pm s_Y = \sqrt{\frac{\sum (\bar{y}_j - \bar{Y})^2}{n(n-1)}}$)

2) das mittlere Intervall- Maximum

$$\text{Max} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \text{Max}_j \quad (\pm s_{\text{Max}} = \sqrt{\frac{\sum (\text{Max}_j - \text{Max})^2}{n(n-1)}})$$

3) das mittlere Intervall-Minimum

4) der mittlere Zeitpunkt des Intervall-Maximums

5) der mittlere Zeitpunkt des Intervall-Minimums

wobei die Berechnung der Größen 3) - 5) analog wie bei 1) und 2) vonstatten geht.

Falls die eingangs gemachte Voraussetzung einer strikten Periodizität der Signalfunktion f (mit Periode τ_0) zutreffend ist, liefern die Global-Statistiken brauchbare Punkt- und Intervallschätzungen für Mittellinie, Periode und Phasenlage der periodischen Schwankung sowie auch über deren Verlaufsform.

Es besteht jedoch die Möglichkeit, von der starren Vorgabe einer unveränderten Periodizität abzurücken und additive Modulationen durch Trends oder längerperiodische Komponenten zuzulassen. Eine solche Flexibilität wird dadurch erzielt, daß zur Berechnung des Plexogramms nicht die Rohdaten verwendet werden, sondern Mittelwert-bereinigte Daten, die durch Subtraktion des jeweiligen Intervall-Mittelwerts in jedem der Intervalle gewonnen werden. Dadurch werden Langzeit-Schwankungen gewissermaßen herausgefiltert, und die bereinigte Reihe enthält praktisch nur noch die Variation innerhalb der Intervalle.

Das (semi-deskriptive) Plexogramm-Verfahren kann auch zu einer vollwertigen inferenzstatistischen Prozedur ausgebaut werden, wenn zusätzlich Normalverteilung der Errors angenommen wird. Dazu wird die Methode durch eine 2-Weg-Varianzanalyse mit den beiden Faktoren

- 1) Sektoren-Nummer (i)
- 2) Intervall-Nummer (j)

ergänzt. Zunächst werden die Rohdaten nach Sektoren- und Intervall-Zugehörigkeit klassifiziert. Zur Verdeutlichung dieser Einteilung soll der folgende Ausschnitt der Klassifikationstabelle zu den abstrakten Daten von Abbildung 8 dienen.

Sektor (i) In- ter- vall(j)	1	2	3	4
1	$y_1 - y_4$	$y_5 - y_8$	$y_9 - y_{11}$	$y_{12} - y_{14}$
2	$y_{22} - y_{24}$	$y_{25} - y_{27}$	$y_{28} - y_{31}$	$y_{32} - y_{35}$

Für die Varianzanalyse wird folgendes Modell gewählt:

$$(5) \quad y_k = M + \xi_i + \eta_j + e'_k \quad (t_k \in I_i^j)$$

Dabei ist M der Global-Mittelwert, ξ_i der Effekt in Sektor i , geschätzt durch $\bar{x}_i$ (berechnet aus der Mittelwert-bereinigten Folge), η_j der Effekt in Intervall j , geschätzt durch $\bar{y}_j - M$, und die e'_k sind als zentrierte, unabhängige, identisch normalverteilte Residuen vorausgesetzt.

Die Varianzanalyse liefert Aussagen über die Signifikanz

- 1) einer periodischen Variation innerhalb der Intervalle
- 2) der Variation zwischen den Intervallen (bzw. zwischen deren Mittelwerten).

Hat also der Faktor 1) einen statistisch signifikanten Effekt, so liegt das Vorhandensein einer Rhythmik mit Periode τ_0 nahe. Die Verlaufsform der Periodizität ist nicht genau festzulegen, läßt sich aber durch die Intervall-Statistiken beschreiben und ist im Plexogramm graphisch dargestellt.

Liefert Faktor 2) Signifikanz, so kann dies als Anhaltspunkt für

eine substantielle Modulation der Intervall-Mittellinien durch einen Trend oder eine längerperiodische Komponente angesehen werden.

Eine vollständige Plexogramm-Analyse besteht aus Chronogramm, Plexogramm, Intervall- und Globalstatistiken und Varianzanalyse. Ein Beispiel dafür ist in Abbildung 10 gegeben.

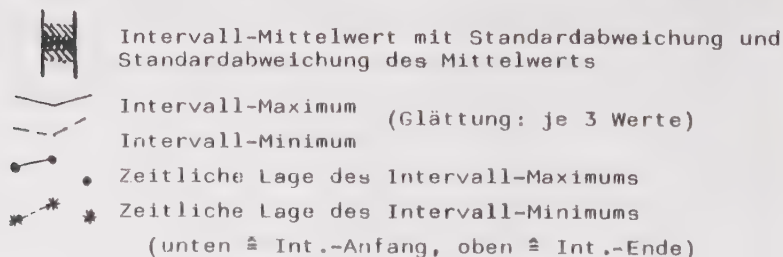
Abbildung 10:

Vollständige Plexogramm-Analyse am Beispiel einer 24-Stunden-Ableitung des EEG bei einem Kind mit BNS-Anfallsleiden.

Die analysierte Variable ist als gewichtetes Mittel der Häufigkeiten verschiedener EEG-Frequenzen berechnet und gibt die relative Häufigkeit tiefer im Vergleich zu hohen Frequenzen wieder. (Zur Berechnung und Bedeutung dieser Variablen siehe Kapitel III, §1) Der zeitliche Abstand zwischen benachbarten Meßpunkten beträgt jeweils 5 Minuten.

Der Meßzeitraum wurde für die Plexogramm-Analyse in 16 Intervalle der Länge $\tau_0 = 90$ Min. mit je 18 Unterabschnitten eingeteilt. Dargestellt sind (von oben nach unten):

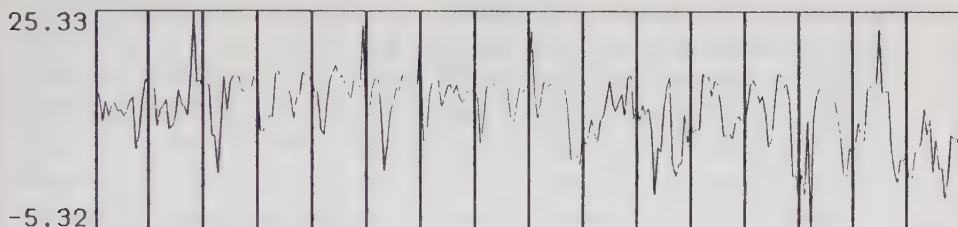
- ein Chronogramm der Datenreihe mit markierten Intervalleinteilungen
- eine graphische Darstellung der Intervall-Statistiken mit



- ein Plexogramm über alle Intervalle (links)
- eine Liste der Global-Statistiken(Global-Mittelwert, mittleres Intervall-Minimum bzw. -Maximum, mittlere zeitliche Lage der Minima bzw. Maxima innerhalb der Intervalle) nebst deren Mittelwert-Standardabweichung (rechts)
- eine Varianzanalyse der Variation innerhalb bzw. zwischen den Intervallen (Freiheitsgrade, Wert der F-Statistik, Signifikanzniveau)

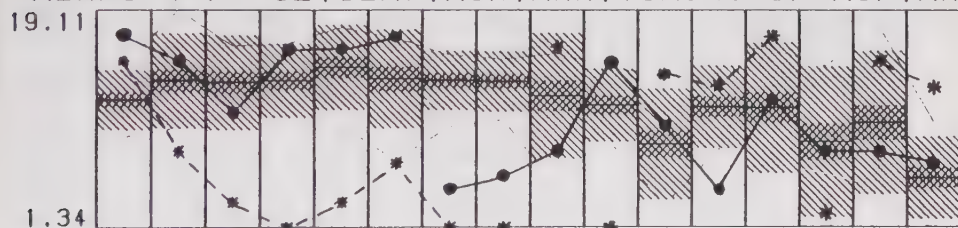
ALTER : 8 Monate, Diagnose: BNS, Temporal-Kanal

GEWICHTETES MITTEL DER FREQUENZBAENDER



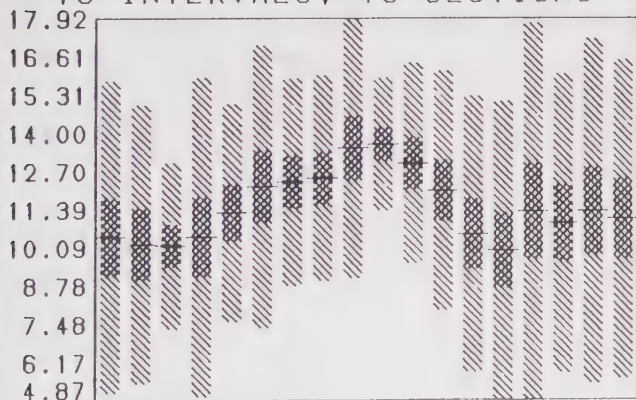
STATISTICS OF INTERVALS:

MEANS (+/- SE, SEM), MIN, MAX, TIMING OF MIN, MAX



PLEXOGRAM

16 INTERVALS, 18 SECTIONS



MEAN

11.5(11.2, 11.8)

MINIMUM

6.2(5.4, 7.1)

TIMING OF MIN

7.6(6.1, 9.0)

MAXIMUM

15.6(15.1, 16.1)

TIMING OF MAX

10.0(8.9, 11.1)

ANALYSIS OF VARIANCE

WITHIN INTERVALS

$$DF = 17 \quad F = 1.32 \quad P = .179$$

BETWEEN INTERVALS

$$DF = 15 \quad F = 6.83 \quad P = .000$$

Ein großer Vorteil der Plexogramm-Analyse besteht darin, daß keine Voraussetzungen an die Verlaufsform der periodischen Signalfunktion innerhalb eines Intervalls der Länge τ_0 benötigt werden. Grundannahmen über die Signalform werden für die Anwendung von fast allen der im folgenden behandelten Analyseverfahren unumgänglich sein. Gerade an dem Beispiel in Abbildung 10 werden jedoch auch Grenzen der Plexogramm-Methode deutlich. Die dort untersuchte Zirkaduohoran-Periodik ist zeitlichen Schwankungen ihrer Charakteristika bis hin zur Periode unterworfen, was im Rahmen einer Plexogramm-Analyse im großen ganzen nicht berücksichtigt werden kann. Dadurch wird das Ergebnis verwaschen (Faktor 1, hat keinen signifikanten Effekt). An späterer Stelle wird ein anderes Verfahren vorgestellt werden, das dieses Problem weitgehend bewältigt (Chronobiologischer Serienschnitt, § 3.3).

Ein weiterer Nachteil der Plexogramm-Methode besteht darin, daß ein relativ große Anzahl von Daten (mindestens etwa 10 Zyklen der Länge τ_0) zu einer vernünftigen Mittelwertbildung benötigt werden. Wir werden an späterer Stelle mit dem "Single Cosinor" ein Verfahren kennenlernen, das mit lediglich ein bis zwei Zyklen schon auskommt.

§ 2: Prozentuale Spektrogramme

Biologische Rhythmen beim Menschen sind zeitliche physiologische Veränderungen, die mit reproduzierbarer Wellenform immer wiederkehren. Die Wellenform läßt sich häufig als eine Summe von Sinusfunktionen mit verschiedenen Frequenzen darstellen. Davon ausgehend erfordert die Untersuchung einer zeitlichen Meßreihe von Daten über eine physiologische Variable hinsichtlich rhythmischer Veränderungen zunächst das Auffinden einer oder mehrerer Perioden, die Zykluslänge und Kurvenform der betrachteten Rhythmik entscheidend bestimmen.

Unter der Voraussetzung stets gleicher Abstände zwischen benachbarten Meßzeitpunkten können zur Lösung dieses Problems Methoden der klassischen Zeitreihenanalyse angewandt werden (siehe z.B. CHATFIELD³¹, dort auch Verweis auf weiterführende Literatur). Da der Schwerpunkt dieser Arbeit bei den weniger bekannten, aber für chronobiologische Untersuchungen oft besser geeigneten Methoden der linearen Rhythmometrie liegt, wird hier auf Verfahren der klassischen Zeitreihenanalyse weniger ausführlich eingegangen. Die Vielfalt der gebotenen Berechnungsgrundlagen ist in der einschlägigen Literatur ausführlich behandelt und würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Das im laufenden Paragraphen vorgestellte Analyseprogramm ist in der Hauptsache zur Detektion eventuell verborgener Periodizitäten und zur Beschreibung der Anteile bekannter Perioden an der Gesamtrhythmik konzipiert und beruht auf einer Spektrogramm-Schätzung durch schnelle Fourier-Transformation. In diesem Zusammenhang werden die wichtigsten Begriffe und Algorithmen kurz erläutert. Spezielle anwendungsbezogene Modifikationen und Erweiterungen, die für die Untersuchung der chronobiologischen Struktur von 24-Stunden-EEGs geeignet sind, sollen in Kapitel II, §2 behandelt werden.

Speziell sei noch auf die Methode der komplexen Demodulation (DE PRINS und CORNELISSEN³⁶, siehe auch ARBOGAST⁶) und auf das serielle Verfahren der progressiven oder fraktionierten Fourier-Analyse hingewiesen (BLUME und SEJGIS²⁷, siehe auch ARBOGAST⁶). Für letztere Methode wurde von ARBOGAST⁹ ein Programm entwickelt, das die Spektralparameter in 3-dimensionaler Darstellung abbildet. Für serielle Analysen des EEG wurde jedoch

im Rahmen dieser Arbeit die Serienschritt-Methode (§3.3) verwendet, die der Datenstruktur besser gerecht wird.

Sei (t_j, y_j) eine Meßreihe über eine biologische Variable $Y(t)$, wobei $y_j = Y(t_j)$ und $t_j - t_{j-1} = \Delta t = \text{const.}$

Um die folgenden Berechnungen zu vereinfachen, setzen wir zunächst $\Delta t = 1$ und berücksichtigen den aktuellen Wert von Δt bei der Interpretation der Ergebnisse. Wir gehen also aus von einer Zeitreihe (j, y_j) . Die endliche Fourier-Reihen-Darstellung für (y_j) lautet dann:

$$(6) \quad y_j = a_0 + \sum_{p=1}^{\frac{N}{2}-1} a_p \cos(2\pi p j / N) + b_p \sin(2\pi p j / N) + a_{N/2} \cos \pi j$$

Dies ist gleichbedeutend mit

$$(6') \quad y_j = a_0 + \sum_{p=1}^{\frac{N}{2}-1} \sqrt{a_p^2 + b_p^2} \cdot \cos(\omega'_p j + \arctan(-\frac{b_p}{a_p})) + a_{N/2} \cos \pi j$$

Die Frequenzen $\omega'_p = \frac{2\pi p}{N}$ sind Harmonische der durch die Länge der Reihe festgelegten Grundfrequenz $2\pi/N$, und die höchste erfaßbare Frequenz $\omega'_{N/2} = \frac{2\pi N/2}{N} = \pi$ wird auch NYQUIST-Frequenz genannt. Die endliche Fourier-Reihe interpoliert die Daten, d.h. alle y_j liegen auf einer harmonischen Kurve. Die Fourier-Koeffizienten lassen sich unter Zuhilfenahme komplexer Zahlen angeben durch

$$(7) \quad \begin{aligned} a_0 &= \bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N y_j \\ a_p + i b_p &= 2 \left(\sum_{j=1}^N y_j \exp(2\pi i p j / N) \right) / N; \quad p=1, \dots, N/2-1 \\ a_{N/2} &= \sum_{j=1}^N y_j (-1)^j / N \end{aligned}$$

Die Schätzung dieser komplexen Koeffizienten erfolgt durch eine sogenannte "Schnelle Fourier-Transformation" (FFT), die sich insbesondere durch einen geringen Aufwand an Rechenzeit auszeichnet (OTNES und ENOCHSON⁹⁴, BINGHAM²³, BENDAT und PIERSOL¹²). N muß eine gerade Zahl sein, was allerdings keine nennenswerte Einschränkung der Allgemeinheit bedeutet.

Die Amplituden

$$(8) \quad R_p = |a_p + i b_p| = \sqrt{a_p^2 + b_p^2}$$

geben nach dem Theorem von Parseval (siehe JENKINS³²) die Anteile der einzelnen Harmonischen an der Gesamtvariation an:

$$(9) \quad v = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (y_j - \bar{y})^2 = \sum_{p=1}^{N/2-1} R_p^2/2 + a_{N/2}^2$$

Das SPEKTROGRAMM oder PERIODOGRAMM stellt diese Varianzanteile als Funktion der entsprechenden Frequenzen dar:

$$(10) \quad I(\omega'_p) = \begin{cases} c \cdot R_p^2/2 & p=1, \dots, N/2-1 \\ k \cdot c \cdot a_{N/2}^2 & p=N/2 \end{cases}$$

Dabei sind c und k Konstanten, die nach verschiedenen Kriterien festgelegt werden können. ANDERSON⁴ wählt für den Graphen von $I(\omega'_p)$ gegen ω'_p mit den Konstanten $c=2$, $k=1$ die Bezeichnung "Spektrogramm", Chatfield³¹ definiert als "Periodogram" den Graphen von $I(\omega'_p)$ gegen ω'_p mit den Konstanten $c = \frac{N}{2\pi}$, $k=2$ (damit wird die Fläche unter dem Periodogramm gleich der Gesamt-Variation).

Hier soll folgende Konvention gelten:

Das SPEKTROGRAMM einer Reihe ist eine Histogramm- (Balken-) Darstellung von $I(\omega'_p)$ gegen p mit den Konstanten $c = \frac{100}{V}$ und $k=1$. Das Spektrogramm drückt somit die prozentualen Anteile der einzelnen Harmonischen $\omega_p = \omega'_p / \Delta t$ an der Gesamtvariation aus.

Ein Beispiel ist in Abbildung 11 gegeben.

Es sei noch bemerkt, daß eine Beseitigung eventueller Trends vor der Spektralanalyse in jedem Falle ratsam ist, um eine Fehlinterpretation nichtperiodischer Anteile des Signals zu vermeiden. Bei der Reihe in Abbildung 11 handelt es sich bereits um trendbereinigte Daten.

Erweiterungen und Modifikationen des Spektralanalyse-Programms werden in Kapitel II, §2 behandelt. Insbesondere wird dort gezeigt, wie aus den bis zu diesem Punkt rein numerischen Berechnungen inferenzstatistische Aussagen abgeleitet werden können.

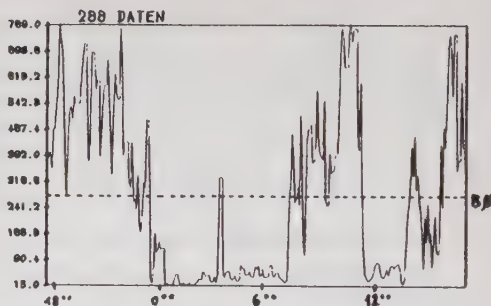
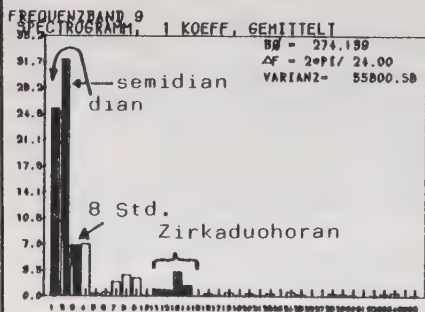


Abbildung 11:

Chronogramm (rechts) der Häufigkeit von Beta-Frequenzen in 5-Minuten-Abschnitten über 24 Stunden und zugehöriges Spektrogramm (links). Im Spektrogramm sind von links nach rechts die Varianzanteile (in %) der Rhythmuskomponenten mit Perioden 24 Std., 12 Std., 8 Std., etc. bis 40 Min. dargestellt. Periodenbereiche von chronobiologischer Relevanz sind im Blockdiagramm schwarz gekennzeichnet. Darauf werde ich an späterer Stelle noch näher eingehen (siehe Kap. III, §1).

Rechts oben im Spektrogramm sind außerdem der Mittelwert ($B0$), die Schrittweite auf der Abszisse (ΔF) und die Gesamtvarianz angegeben.

§ 3 : Lineare Rhythmometrie in Regressionsmodellen

Soll das eingangs eingeführte allgemeine Modell (1) für die Analyse biologischer Zeitreihen verwendet werden, so empfiehlt sich insbesondere dann, wenn nicht-äquidistante Meßzeitpunkte oder kurze, spärliche Datenreihen vorliegen, der Ansatz der sogenannten LINEAREN RHYTHMOMETRIE, der auf einer Kleinstquadrat-Schätzung der zeitlichen Charakteristika der deterministischen Funktion f besteht. Um zu einem in seinen Parametern linearen Modell zu gelangen, nehmen wir an, daß sich die Signalfunktion $f(t, \theta)$ zusammensetzt aus einer Konstanten, einem (linearen oder polynomialen) Trend und einer Überlagerung von Kosinusfunktionen mit Frequenzen, die oft, aber nicht notwendigerweise, Vielfache einer Grundfrequenz sind.* Mit linearem Trend und p Frequenzen hat das Modell also die Gestalt

$$(11) \quad f(t) = M + \alpha t + \sum_{j=1}^p A_j \cos(\omega_j t + \theta_j)$$

Diese Formel kann vollständig linearisiert werden und geht dann über in die Form

$$(12) \quad f(t) = M + \alpha t + \sum_{j=1}^p (x_j(t) \beta_j + z_j(t) \gamma_j)$$

mit

$$(13) \quad \begin{aligned} \beta_j &= A_j \cos \theta_j & \gamma_j &= -A_j \sin \theta_j \\ x_j(t) &= \cos \omega_j t & z_j(t) &= \sin \omega_j t \end{aligned}$$

Werden die Winkelgeschwindigkeiten ω_j ($\omega_j = 2\pi/\tau_j$, wobei die τ_j

* Das Modell ist hier also allgemeiner als bei der Spektralanalyse. Auch ist es für eine größere Klasse von Meßreihen anwendbar (Äquidistanz nicht vorausgesetzt)

In der Praxis wird nur eine engere Auswahl von Perioden ins Modell aufgenommen; es wird also mehr vorausgesetzt als bei der Spektralanalyse, bei der zunächst alle erfaßbaren Vielfachen der Grundfrequenz zugelassen sind.

die Periodenlängen der einzelnen Komponenten darstellen) als bekannt vorausgesetzt, so ist der Ausdruck in (12) linear in den unbekannten Parametern $M, \alpha, \beta_j, \gamma_j; j=1, \dots, p$. Nun sei $(y_i)_{i=1, N}$ eine Reihe von Meßdaten über eine biologische Variable Y , wobei y_i jeweils für den zur Zeit t_i erhobenen Wert steht. Ist das Modell (12) anwendbar, so gilt für alle $i=1, \dots, N$:

$$(14) \quad y_i = f(t_i) + e_i = M + \alpha t_i + \sum_{j=1}^p (x_{ij} \beta_j + z_{ij} \gamma_j) + e_i$$

mit $x_{ij} = x_j(t_i), z_{ij} = z_j(t_i)$.

Dies ist ein multiples lineares Regressionsmodell mit der abhängigen Variablen Y und den unabhängigen Variablen $t, x_1, \dots, x_p, z_1, \dots, z_p$. Die Residuen e_i müssen die üblichen Annahmen bei der linearen Regression erfüllen, also unkorreliert, zentriert (Mittelwert Null) und identisch verteilt sein, das heißt:

$$(15) \quad \begin{aligned} E(e_i) &= 0 & i=1, \dots, N \\ E(e_i^2) &= \sigma^2 \\ E(e_i \cdot e_j) &= 0 & i \neq j. \end{aligned}$$

Zur Berechnung von Konfidenzintervallen und für das Testen von Hypothesen wird ferner angenommen, daß alle e_i normalverteilt sind. Beispiele für Datenreihen, die diese Bedingungen verletzen und auf die das Modell daher nicht angewandt werden sollte sowie entsprechende Residuentests werden im weiteren noch behandelt werden.

Es folgt nun zunächst eine kurze Zusammenfassung einiger Ergebnisse der allgemeinen linearen Schätztheorie, die später auf das Modell (14) angewandt werden sollen. Aus Darstellungsgründen wird dabei eine standardisierte Parameter-Notation eingeführt, in der das Modell (14) die folgende Gestalt annimmt:

$$(14a) \quad \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_k x_{ik} + e_i \quad i=1, \dots, N$$

(Die "x" und "β" sind nicht generell identisch mit denen in (14)) Enthält das Modell eine Konstante, so ist für alle $i=1, \dots, N$ $x_{i1} = 1$. Definiert man die Vektoren $\underline{y} = (y_1, \dots, y_N)^T$, $\underline{e} = (e_1, \dots, e_N)^T$ und $\underline{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_k)^T$ sowie die $N \times k$ -Matrix $\underline{X} = (x_{ij})_{i=1, N, j=1, k}$, so erhält man die Matritzenschreibweise für

das lineare Regressionsmodell (14 a):

$$(16) \quad \underline{y} = \underline{X} \cdot \underline{\beta} + \underline{e}$$

Die Voraussetzungen über die Residuen (siehe (15)) lauten, entsprechend ausgedrückt:

$$(17) \quad \begin{aligned} \mathbf{E}(\underline{e}) &= 0 \\ \mathbf{E}(\underline{e} \cdot \underline{e}^T) &= \sigma^2 \underline{I}_N \quad , \quad \underline{I}_N = \begin{pmatrix} 1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Wir schätzen $\underline{\beta}$ durch den Kleinstquadratschätzer $\hat{\underline{\beta}} = (\hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_k)$, der im Falle normalverteilter Residuen mit den Maximum Likelihood Schätzer übereinstimmt. $\hat{\underline{\beta}}$ wird demnach so gewählt, daß die Residuenquadratsumme (RQS) den kleinstmöglichen Wert annimmt:

$$(18) \quad \text{RQS}(\underline{\beta}) = \sum_{j=1}^N e_j^2 = \|\underline{y} - \underline{X} \cdot \underline{\beta}\|^2 = \sum_{j=1}^N (y_j - \sum_{i=1}^k x_{ij} \beta_i)^2 \stackrel{!}{=} \min.$$

Durch partielle Differentiation nach den einzelnen β_j erhalten wir die sogenannten Normalgleichungen

$$(19) \quad \sum_{j=1}^N \beta_j \sum_{i=1}^N x_{ij} x_{ik} = \sum_{i=1}^N x_{ik} y_i \quad , \quad k = 1, \dots, k$$

oder, in Matritzenschreibweise,

$$\underline{S} \cdot \underline{\beta} = \underline{X}^T \underline{y} \quad , \quad \text{wobei} \quad \underline{S} = \underline{X}^T \underline{X} = \left[\sum_{i=1}^N x_{ij} x_{ik} \right]_{j,k=1}^N$$

Die minimierte RQS ist

$$(20) \quad \text{RQS} = \text{RQS}(\underline{\beta}) = \sum_{i=1}^N \hat{e}_i^2 = \sum_{i=1}^N y_i^2 - \hat{\underline{\beta}}^T \underline{S} \hat{\underline{\beta}} \quad ; \quad \hat{e}_i = y_i - \sum_{j=1}^k \hat{\beta}_j x_{ij}$$

Im folgenden wird stets angenommen, daß die Matrix $\underline{X}$ (und damit auch $\underline{S} = \underline{X}^T \underline{X}$) den vollen Rang k hat. Hinsichtlich der Anwendung Auf das Cosinus-Trend - Modell (14) bedeutet dies, daß Komponenten mit verschiedenen Frequenzen linear unabhängig sind, d.h. keine Linearkombination von Komponenten die Summe Null ergibt. Im Detail heißt das, daß ein sogenanntes "Aliasing", also das Auftreten von mehreren nicht unterscheidbaren Frequenzen, durch geeignete Datenerhebung vermieden wird. Dies kann dadurch erreicht werden, daß der zeitliche Abstand zwischen zwei Datenpunkten höchstens die Hälfte der kürzesten Periode des auf die Daten-

reihe angewandten Analysemodells beträgt. Im Hinblick auf eine saubere Trennung von "Signal" und "Rauschen" sind aber ohnehin strengere Anforderungen an die Datenstruktur gestellt: Die schon aus der klassischen Zeitreihenanalyse bekannten Schwierigkeiten bei der praktischen Charakterisierung von periodischen Komponenten nahe der sogenannten Nyquist-Frequenz (siehe DE PRINS, LECHIEN³⁶) machen zeitlich noch dichtere Messungen erforderlich. Daher führt die Annahme, daß die Matrix $\underline{S}$ vollen Rang aufweist, zu keiner relevanten Einschränkung der Allgemeinheit.

Unter der Bedingung $\text{rang } \underline{S} = k$ existiert die zu $\underline{S}$ inverse Matrix $\underline{S}^{-1}$, und das Gleichungssystem (19) hat die eindeutige Lösung

$$(21) \quad \underline{\hat{\beta}} = \underline{S}^{-1} \underline{X}^T \underline{Y}$$

Daraus berechnen wir die Kovarianzmatrix von $\underline{\hat{\beta}}$:

$$(22) \quad \underline{\Sigma}_{\hat{\beta}} = \sigma^2 \underline{C} \quad \underline{C} = \underline{S}^{-1}$$

Der erwartungstreue Schätzer für die Residuen-Varianz lautet:

$$(22a) \quad \hat{\sigma}^2 = RQS / (N-k)$$

Sind die Abweichungen e_i normalverteilt und (16) sowie (17) erfüllt, ist die RQS nach $\sigma^2 \chi^2_{(N-k)}$ verteilt und unabhängig vom Least Squares-Schätzer $\underline{\hat{\beta}}$. Ferner hat jede lineare parametrische Funktion von $\underline{\beta}$ in der Form (SCHEFFE⁴⁰³)

$$(23) \quad \underline{\Psi} = \underline{g}^T \underline{\beta}$$

den Least Squares-Schätzer $\underline{g}^T \underline{\hat{\beta}}$. Ist im allgemeineren Fall $\underline{G}$ eine $k \times q$ -Matrix mit Rang q , deren Spalten q lineare parametrische Funktionen von $\underline{\beta}$ bezeichnen, und definiert man

$$(24) \quad \underline{\Psi} = \underline{G}^T \underline{\beta}$$

so folgt aus einem Satz der multivariaten Analysis (ANDERSON Sect. 5), daß der beste Schätzer für $\underline{\Psi}$ sich berechnen läßt als $\underline{\hat{\Psi}} = \underline{G}^T \underline{\hat{\beta}}$; die Kovarianzmatrix von $\underline{\hat{\Psi}}$ ist $\underline{\Sigma}_{\hat{\Psi}} = \sigma^2 \underline{G}^T \underline{C} \underline{G}$. Ferner folgt unter der Normalverteilungs-Annahme:

$$(25) \quad (\hat{\underline{\Psi}} - \underline{\Psi})^T (\underline{G}^T \underline{C} \underline{G})^{-1} (\hat{\underline{\Psi}} - \underline{\Psi}) \sim \sigma^2 \chi^2(q)$$

Diese Verteilung ist unabhängig von der des Schätzers der Residuenvarianz, $\hat{\sigma}^2$; somit erhält man die Verteilungsaussage

$$(26) \quad \frac{(\hat{\underline{\Psi}} - \underline{\Psi})^T (\underline{G}^T \underline{C} \underline{G})^{-1} (\hat{\underline{\Psi}} - \underline{\Psi}) / q}{\hat{\sigma}^2} \sim F(q, N-k)$$

Ein Konfidenz-Ellipsoid, das den wahren Wert von $\underline{\Psi}$ mit Wahrscheinlichkeit $1-\alpha$ einschließt, besteht aus allen $\underline{\Psi}$, die die Ungleichung

$$(27) \quad (\hat{\underline{\Psi}} - \underline{\Psi})^T (\underline{G}^T \underline{C} \underline{G})^{-1} (\hat{\underline{\Psi}} - \underline{\Psi}) \leq q \hat{\sigma}^2 F_{1-\alpha}(q, N-k)$$

erfüllen. $F_p(f_1, f_2)$ ist das p-Quantil der F-Verteilung mit f_1 und f_2 Freiheitsgraden. Aus (26) bzw. (27) ergibt sich auch ein Test für die Hypothese

$$H_0 : \underline{G}^T \underline{\beta} = \underline{\Psi} = 0,$$

die abgelehnt wird, falls

$$(28) \quad \hat{\underline{\Psi}}^T (\underline{G}^T \underline{C} \underline{G})^{-1} \hat{\underline{\Psi}} > q \hat{\sigma}^2 F_{1-\alpha}(q, N-k)$$

Im allgemeinen Fall ist $\hat{\underline{\Psi}}^T (\underline{G}^T \underline{C} \underline{G})^{-1} \hat{\underline{\Psi}}$ eine nicht-zentral $\chi^2(q)$ -verteilte Zufallsvariable, und $(\hat{\underline{\Psi}}^T (\underline{G}^T \underline{C} \underline{G})^{-1} \hat{\underline{\Psi}}) / q \hat{\sigma}^2$ ist nicht-zentral F(q, N-k)-verteilt. Der Nichtzentralitäts-Parameter $\underline{\Psi}^T (\underline{G}^T \underline{C} \underline{G})^{-1} \underline{\Psi} / \sigma^2$ ist genau dann gleich Null, wenn H_0 erfüllt ist. Diese Betrachtung ermöglicht eine Berechnung der

Schärfe des Tests (siehe ANDERSON², Satz 8.2.2) und wird sich später für eine Methode zur Bestimmung des erforderlichen Stichprobenumfangs nach einem Testschärfe-Kriterium als nützlich erweisen. Die einfachste Klasse linearer parametrischer Funktionen von $\underline{\beta}$ sind Teilvektoren des Parametervektors, $\underline{\beta}' = (\beta_j)_{j=j_1, j_m'}$, $m \leq k$ (In der Notation von (24) bedeutet dies, das die Spalten von $\underline{G}$ ausgewählte Spalten der Identitätsmatrix $\underline{I}_k$ sind).

In allen Fällen, die im folgenden behandelt werden, sind solche Teilvektoren des Parametervektors $\underline{\beta}$ die einzigen betrachteten linearen parametrischen Funktionen. Somit ist $\underline{G}^T \underline{C} \underline{G}$ nichts weiter als eine Submatrix von $\underline{C}$. Weitere allgemeine Betrachtungen zur linearen Schätztheorie finden sich u.a. bei SCHEFFÉ⁴⁰³.

3.1 Lineare Individual-Rhythmometrie

3.1.1 Parameterschätzung und Konfidenzbereiche

Nach den vorangegangenen grundlegenden Überlegungen zur allgemeinen linearen Schätztheorie wenden wir nun das Modell (14) auf eine Reihe $(y_i)_{i=1, \dots, N}$ von Meßwerten über eine biologische Variable, an einem Individuum erhoben, an. In dem Modell

$$y_i = M + \alpha t_i + \sum_{j=1}^P A_j \cos(\omega_j t_i + \bar{\theta}_j) + e_i$$

beziehungsweise der linearisierten Form

$$y_i = M + \alpha t_i + \sum_{j=1}^P (\beta_j x_{ij} + \gamma_j z_{ij}) + e_i$$

mit den Beziehungen $\beta_j = A_j \cos \bar{\theta}_j$, $\gamma_j = -A_j \sin \bar{\theta}_j$
 $x_{ij} = \cos(\omega_j t_i)$, $z_{ij} = \sin(\omega_j t_i)$

haben die Parameter bei bekannten Winkelgeschwindigkeiten ω_j die folgende Bedeutung:

M, der MESOR der Rhythmik, gibt als Konstante des Modells die Mittellinie an, um die eine periodische Schwankung sich vollzieht (ohne Berücksichtigung eines Trends).

α ist der (im vorliegenden Fall lineare) Trend.

Die AMPLITUDEN A_j und die AKROPHASEN $\bar{\theta}_j$ (nichtlineare Parameter) lassen sich durch die Parameter des linearisierten Modells, β_j und γ_j , gemäß den Beziehungen $\beta_j = A_j \cos \bar{\theta}_j$ und $\gamma_j = -A_j \sin \bar{\theta}_j$ ausdrücken. Die Amplituden geben das Ausmaß der Schwankung für die einzelnen rhythmischen Komponenten an und sind, wie auch der Mesor, in der gleichen Einheit wie die Variable Y angegeben.

Die Akrophasen $\bar{\theta}_j$ beziehen sich auf eine vorgegebene zeitliche Null-Referenz und bestimmen die Zeitpunkte t_k^j der Maxima der einzelnen periodischen Komponenten innerhalb von Zyklen der Länge $2\pi/\omega_j$ ($t_k^j = -\bar{\theta}_j/\omega_j + 2\pi/\omega_j k$, $k = 1, 2, \dots$) und sind in Radian (Skala von -2π bis $+2\pi$) oder auch in Winkelgraden (Skala von -360° bis $+360^\circ$) angegeben. Es muß betont werden, daß im allgemeinen die Akrophasen $\bar{\theta}_j$ allein keinen Aufschluß über die zeitliche Lage eines globalen Kurvenmaximums- der sogenannten ORTHOPHASE, geben. Vielmehr ist die Orthophase von den Amplituden und Akrophasen aller Rhythmuskomponenten (und eventuell auch vom Trend) abhängig. Lediglich im Falle einer einzelnen Rhythmuskomponente und in Abwesenheit von Trends, also im Falle des

Modells

$$y_i = M + A \cos(\omega t_i + \phi) + e_i$$

bestimmt die Phase allein die Kurvenmaxima:

$$t_k = \frac{-\phi}{\omega} \pm 2\pi/\omega \cdot k + T_0 \quad (T_0 \text{ Null-Referenz}).$$

Dieses einfache Modell wird in der Chronobiologie als SINGLE COSINOR bezeichnet. (NELSON⁹², HALBERG⁵⁹, BINGHAM²⁴, ARBOGAST⁴) Auf entsprechende Möglichkeiten zur Schätzung der Kurvenmaxima werde ich an späterer Stelle eingehen (siehe auch Abb. 12). Das allgemeine lineare rhythmische Modell (14) lautet in Matrixschreibweise:

$$(29) \quad \underline{y} = \underline{X} \underline{b} + \underline{e} \quad , \text{ wobei}$$

$$\underline{y} = (y_1, \dots, y_N)^T, \quad \underline{b} = (M, \alpha, \beta_1, \gamma_1, \dots, \beta_p, \gamma_p)$$

$$\underline{X}_{N \times 2p+2} = \begin{pmatrix} 1 & t_1 & x_{11} & z_{11} & \dots & x_{1N} & z_{1N} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ 1 & t_N & x_{1N} & z_{1N} & \dots & x_{pN} & z_{pN} \end{pmatrix}$$

Der Kleinstquadratschätzer für $\underline{b}$ ist

$$(30) \quad \hat{\underline{b}} = \underline{S}^{-1} \underline{X}^T \underline{y} \quad , \quad \underline{S} = \underline{X}^T \underline{X} \quad , \text{ mit Kovarianzmatrix}$$

$$\underline{\Sigma}_{\hat{\underline{b}}} = \sigma^2 \underline{C} \quad , \quad \underline{C} = \underline{S}^{-1}$$

(siehe (21) (22)).

Es liegt nahe, den Mesor M und den Trend α getrennt zu betrachten und für jede periodische Komponente die Rhythmusparameter β_j und γ_j gemeinsam in Betracht zu ziehen. Die linearen Funktionen des Parametervektors $\underline{b} = (M, \alpha, \beta_1, \gamma_1, \dots, \beta_p, \gamma_p)$, die zur Berechnung von Konfidenzbereichen herangezogen werden, sind also

$$(31) \quad \underline{\Psi}_M = M \quad , \quad \underline{\Psi}_\alpha = \alpha \quad , \quad \underline{\Psi}_j = (\beta_j, \gamma_j)^T \quad , \quad j=1, \dots, p$$

Die Residuenvarianz läßt sich schätzen durch

$$(32) \quad \hat{\sigma}^2 = \text{RQS} / (N-2p-2) \quad , \quad \text{RQS} = \sum_{i=1}^N y_i^2 - \hat{\underline{b}}^T \underline{S} \hat{\underline{b}}$$

Nach den Überlegungen zum allgemeinen linearen Modell, insbesondere Formeln (26) - (28), ergeben sich die Konfidenzbereiche zu

den parametrischen Funktionen (31) aus dem folgenden:

$$(33) \quad \hat{M} \pm t_{1-\alpha/2}^{(N-2p-2)} \hat{\sigma} \sqrt{c_{11}}$$

$$(34) \quad \hat{\alpha} \pm t_{1-\alpha/2}^{(N-2p-2)} \hat{\sigma} \sqrt{c_{22}}$$

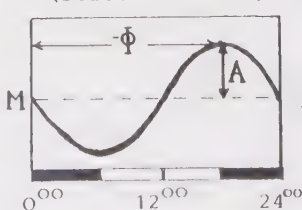
$$(35) \quad (\beta_j - \hat{\beta}_j, \gamma_j - \hat{\gamma}_j) \begin{pmatrix} c_{2j+1, 2j+1} & c_{2j+1, 2j+2} \\ c_{2j+2, 2j+1} & c_{2j+2, 2j+2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_j - \hat{\beta}_j \\ \gamma_j - \hat{\gamma}_j \end{pmatrix} \leq 2 \hat{\sigma}^2 F_{1-\alpha}^2(2, N-2p-2) \quad , \quad j=1, \dots, p$$

(c_{ij} ist das Element in der i -ten Zeile und j -ten Spalte von $\underline{C} = \underline{S}^{-1}$)
Durch (33) und (34) sind je ein Konfidenzintervall, durch (35) p Konfidenzellipsen definiert.

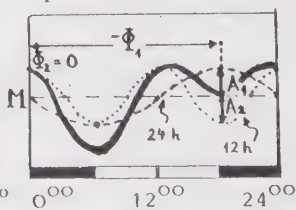
(35) liefert Tests für die Hypothesen $H_0^j : \beta_j = \gamma_j = 0$, wobei H_0^j abgelehnt wird, falls der Punkt (0,0) nicht in der betreffenden, durch (35) definierten Konfidenzellipse liegt, also wenn die Ungleichung (35) für $\beta_j = \gamma_j = 0$ nicht erfüllt ist. Wegen der Beziehungen $\beta_j = A_j \cos \phi_j$, $\gamma_j = -A_j \sin \phi_j$ ist H_0^j gleichbedeutend mit $A_j = 0$, also mit der Aussage: "Die Amplitude der Rhythmuskomponente mit Frequenz ω_j ist nicht signifikant von Null verschieden" (d.h. kein signifikanter Rhythmus mit einer Frequenz nahe ω_j). Dieser Test wird im folgenden mit dem Terminus NULL-AMPLITUDEN-TEST belegt. Ein NULL-TREND-TEST wird analog aus (34) konstruiert: $H_0 : \alpha = 0$ wird abgelehnt, wenn das durch (34) definierte Konfidenzintervall die Null nicht enthält. Eine Erweiterung des Modells durch Einschluß nichtlinearer (etwa quadratischer und kubischer) Trend-Terme ist unproblematisch und erfordert keine weiteren theoretischen Überlegungen.

Abbildung 12 : Schaubilder zur Erläuterung der Parameter des linearen Modells

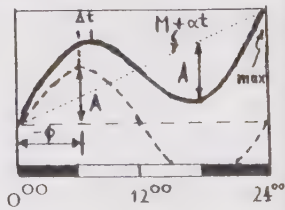
a) Single Cosinor
(Periode 24 Std)



b) 2 rhythmische Komponenten (24 u. 12 Std)



c) Cosinus + Trend



Schätzer für die Amplituden A_j und die Akrophasen ϕ_j werden nach den bekannten Beziehungen $\beta_j = A_j \cos \phi_j$, $\gamma_j = -A_j \sin \phi_j$ aus den linearen Parameterschätzern $\hat{\beta}_j$ und $\hat{\gamma}_j$ berechnet:

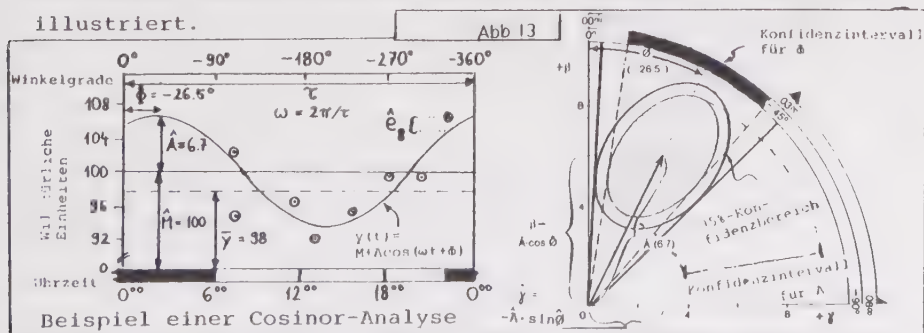
$$(36) \quad \hat{A}_j = \sqrt{\hat{\beta}_j^2 + \hat{\gamma}_j^2}$$

$$\hat{\phi}_j = K_j + g_j \arctan \frac{\hat{\gamma}_j}{\hat{\beta}_j}$$

berechnet. Die Konstanten K_j und g_j sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Vorzeichen $\hat{\beta}_j$	Vorzeichen $\hat{\gamma}_j$	K_j	g_j
+	+	0	-1
+	-	-360°	+1
-	+	-180°	+1
-	-	-180°	-1

Separate Konfidenzbereiche für A_j lassen sich durch konzentrische Tangential-Kreisbögen an die jeweilige Konfidenz-Ellipse, Konfidenzintervalle für ϕ_j durch radiale Tangenten an die Ellipse graphisch und approximativ numerisch bestimmen. Die so berechneten Konfidenzbereiche sind allerdings zu konservativ, da sie jeweils den schlimmstmöglichen Wert des anderen Parameters voraussetzen. Das läßt sich allerdings beheben, indem man die Konfidenzintervalle für A_j und ϕ_j um den Faktor $(F_{1-\alpha}(1, N-2p-2)/2F_{1-\alpha}(2, N-2p-2))$ schrumpft*. Die Methode der kleinsten Quadrate und die Konstruktion der Konfidenzbereiche sind anhand eines einfachen abstrakten Beispiels in Abbildung 13 illustriert.



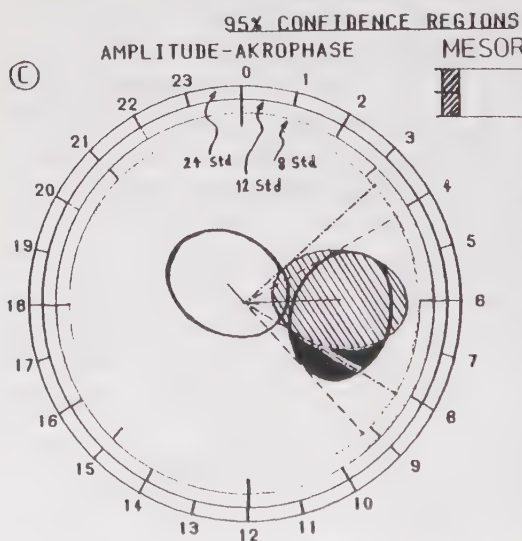
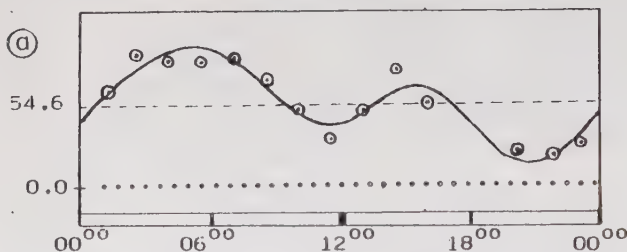
*: Für $p=1$, $\alpha=0.05$ und $N=20$ wird dieser Faktor hinreichend genau durch den Wert 0.8 angenähert.

Ein etwas komplexeres konkretes Beispiel für die Analyse multipler Rhythmik im Elektroenzephalogramm ist in Abbildung 14 gegeben; es illustriert gleichzeitig den graphischen Output des für die Analyse von Langzeit-Elektroenzephalogrammen entwickelten linear-rhythmometrischen Programms.

Die zusätzliche Angabe des Prozentsatzes der durch das Modell erklärten Variation ($\%R = (\sum (y_i - \bar{y})^2 - RQS) / \sum (y_i - \bar{y})^2$) und des

grenzwertigen Signifikanzniveaus im Null-Amplituden-Test für jede Rhythmuskomponente vervollständigen die Analyse.

Abbildung 14



(b)	14 Daten	91.5 % erklärte Variation
PARAMETER-TABELLE		
	MESOR	54.6 ± 10.2
24h	AMPLITUDE	34.4 (20.8, 48.1)
	AKROPHASE	-81.2° (-100.3, -53.6)
	p-Wert	< .01
12h	AMPLITUDE	36.1 (22.5, 49.7)
	AKROPHASE	-107.9° (-136.6, -78.8)
	p-Wert	< .01
8h	AMPLITUDE	-
	AKROPHASE	-
	p-Wert	> .10
(der p-Wert gibt das Signifikanzniveau an)		

Linear-rhythmometrische Analyse der Häufigkeit von Delta-Wellen im normalen EEG eines 20 Monate alten Kindes (Mittelwerte von 1.7-Stunden-Intervallen) über 24 Stunden. Das zugrundegelegte Modell hat die Perioden 24, 12 und 8 Stunden.

a) Chronogramm mit geschätzter Kurve

b) Parameter-Tabelle

c) Konfidenzbereiche für Mesor und Amplitude-Akrophase
(24 Std.: 12 Std.: 8Std.: (nicht signifikant))

Das lineare rhythmische Regressionsmodell ist sehr leistungsfähig, da es einerseits auf eine Vielzahl von Situationen in der Analyse chronobiologischer Daten anwendbar ist, andererseits einfach zu interpretierende Kenngrößen nebst Konfidenzbereichen liefert. Die Anforderungen, die bei anderen Ansätzen der Zeitreihenanalyse an die Datenstruktur gestellt sind - man denke beispielsweise an die zeitliche Äquidistanz der Meßpunkte bzw. die Dichte und Länge der zu analysierenden Datenreihe, die für eine Fourier-Analyse erforderlich sind - werden im linearen Regressionsmodell überflüssig. Das Single Cosinor-Modell liefert schon für eine Meßreihe von 6 Werten über 24 Stunden eine vernünftige Charakterisierung des Tagesprofils einer physiologischen Variablen und ist daher für alltägliche klinische Anwendungen von großem Wert. Das allgemeinere Modell mit mehreren rhythmischen Komponenten bietet ähnliche Vorteile, mag sich aber manchmal, wenn kein leistungsfähiger Computer zur Verfügung steht, durch die Notwendigkeit komplexer Matrix-Operationen als unhandlich erweisen. Eine Ursache für diese Komplexität ist insbesondere darin zu suchen, daß die Matrix $\underline{S} = \underline{X}^T \underline{X}$ im allgemeinen keine Diagonalgestalt hat, so daß die Schätzer für die Rhythmusparameter verschiedener Frequenzen korreliert sind. Um dieser Situation abzuhelpen, kann man einige Zusatzvoraussetzungen einführen, unter denen die unerwünschten Kovarianzen verschwinden. Dies läßt sich durch zwei Kriterien erreichen, von denen das eine die Sampling-Technik, das andere das Modell betrifft:

- 1) Die Meßpunkte sind zeitlich äquidistant, und der Meßzeitraum beträgt ein ganzzahliges Vielfaches der längsten Periode im Modell.
- 2) Das Modell ist aus orthogonalen Funktionen aufgebaut (d.h.: kein Trend-Term und nur periodische Komponenten, deren Frequenzen harmonische Vielfache einer Grundfrequenz sind)

Eine Datenerfassung nach der ersten dieser Bedingungen ist grundsätzlich von Vorteil und sollte, wann immer, möglich, vorgenommen werden. Hinsichtlich der zweiten Bedingung ist Vorsicht angeraten. Die Annahme einer harmonischen Frequenzstruktur kann zwar zu einer ausgezeichneten Approximation des deterministischen Anteils einer biologischen Zeitfunktion führen; jedoch bringt eine Interpretation der Phasen und Amplituden lediglich dann

sinnvolle Resultate, wenn die Modellannahme präzise gerechtfertigt ist, wenn also insbesondere den Perioden im Modell biologische Bedeutung zukommt. Außerdem läßt sich ein eventueller Trend in den Daten nicht einfach "wegwünschen", indem man annimmt, er sei einfach nicht da. Das letztere Problem läßt sich allerdings leicht lösen, indem man in einer Vor-Auswertungsstufe beispielsweise eine Regressionsgerade an die Daten anpaßt und dann mit den Residuen, also den Trendbereinigten Daten die Hauptanalyse durchführt.

Die Bedingungen 1) und 2) sollen nun mathematisch präzise formuliert werden.

1) Sei τ_0 die längste Periode im Modell, n und m natürliche Zahlen mit $N = n \cdot m$. Eine Stichprobe erfüllt die Bedingung 1), wenn zu den Zeitpunkten $t_i = \frac{i}{m} \tau_0 + T_0$, $i=1, \dots, N$ je gleich viele Meßwerte vorliegen. (Der Datenerfassungszeitraum beträgt dann $n \cdot \tau_0$)

2) Im Modell $y_i = f(t_i) + e_i$, $i=1, \dots, N$ gilt die Bedingung 2), wenn die Modellfunktion folgende Gestalt hat:

$$f(t_i) = M + \sum_{j=1}^p A_j \cos(2\pi j / \tau_0 + \phi_j)$$

(Das Modell enthält dann die Grundfrequenz $\omega_1 = 2\pi / \tau_0$ sowie $p-1$ harmonische Oberfrequenzen $\omega_2 = 2\omega_1, \dots, \omega_p = p\omega_1$)

Falls das Modell die Bedingung 2) erfüllt, wird es ORTHOGONAL genannt. Eine Situation, in der 1) und 2) erfüllt sind, soll im folgenden als der BALANCIERTE FALL bezeichnet werden. Das Single Cosinor-Modell ist automatisch orthogonal.

Die Parameterschätzung im linearen Modell wird stark vereinfacht durch die Orthogonalität der unabhängigen Regressionsvariablen. Es gilt für $j=1, \dots, p$:

$$\hat{M} = \bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i$$

$$(37) \quad \hat{\beta}_j = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N y_i x_{ij} \quad , \quad x_{ij} = \cos \omega_j t_i$$

$$\hat{\gamma}_j = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N y_i z_{ij} \quad , \quad z_{ij} = \sin \omega_j t_i$$

und die Kovarianzmatrix Φ_b lautet:

$$(38) \quad \sigma^2 \underline{C} = \frac{\sigma^2}{N} \begin{pmatrix} 1 & & & & \\ & 2 & & & 0 \\ & & 2 & & \\ & & & \ddots & \\ & 0 & & & 2 & 2 \end{pmatrix} ; \underline{C} = \underline{S}^{-1}$$

Das Konfidenzintervall für den Mesor ist dann

$$(39) \quad M \pm t_{1-\alpha/2} (N-2p-1) \hat{\sigma} / \sqrt{N}$$

und die Konfidenzellipsen für (β_j, γ_j) , $j=1, \dots, p$ sind definiert durch

$$(40) \quad (\beta_j - \hat{\beta}_j)^2 + (\gamma_j - \hat{\gamma}_j)^2 \leq \frac{4\hat{\sigma}^2}{N} F_{1-\alpha}(2, N-2p-1) ,$$

also Kreise mit Radius $2\hat{\sigma} \sqrt{\frac{F}{N}}$ jeweils um den Mittelpunkt $(\hat{\beta}_j, \hat{\gamma}_j)$. Weiter impliziert die Orthogonalität, daß sich die Schätzer nicht ändern, wenn eine oder mehrere der harmonischen Frequenzen aus dem Modell ausgeschlossen werden. Somit ist die Möglichkeit gegeben, mittels eines aufwärts oder abwärts orientierten Selektionschemas zu bestimmen, welche Frequenzen in das endgültige Modell aufgenommen werden sollen.

Eine Abwärts-Selektion beginnt mit dem vollen Modell und entfernt schrittweise ω_p, ω_{p-1} , etc., falls die Amplitude der jeweiligen Komponente nicht signifikant von Null verschieden ist.

Dies wird durch einen sequentiellen Test geklärt. Auf jeder Stufe j wird hierbei die Null-Hypothese H_0^j : "Datenreihe hinreichend genau approximiert durch Modell mit Frequenzen $\omega_1, \dots, \omega_j$ " gegen H_1^j : "volles Modell erforderlich (Frequenzen $\omega_1, \dots, \omega_p$)" getestet. H_0^j wird verworfen, wenn $\hat{\sigma}_j^2 / \hat{\sigma}_p^2 > F_{1-\alpha}(N-2j-1, N-2p-1)$, wobei $\hat{\sigma}_j^2$ die Residuenvarianz im Modell mit $\omega_1, \dots, \omega_j$ und $\hat{\sigma}_p^2$ die Residuenvarianz im vollen Modell sowie α das Minimum aus dem Signifikanzniveau des Null-Amplituden-Tests der j -ten Rhythmuskomponente und einem vorab festgelegten Signifikanzniveau ist.

Eine Aufwärts-Selektion startet mit der Grundfrequenz ω_1 und fügt sukzessive ω_2, ω_3 , etc. hinzu, bis die Anpassung zufriedenstellend ist, wobei das Signifikanz-Niveau des Null-Amplituden-Tests der jeweils letzten Rhythmuskomponente als Kriterium dient (Es empfiehlt sich, vorab ein maximal zulässiges Niveau festzulegen und als Nenner im Test die geschätzte Residuenvarianz des vollen Modells zu verwenden).

Andere sequentielle Aufwärts- und Abwärtsverfahren können auch für den allgemeinen Fall (Bedingungen 1) und 2) nicht unbedingt erfüllt) angegeben werden. Dann ist es allerdings erforderlich, auf jeder Stufe vollkommen neue Parameter-Schätzungen durchzuführen; als Kriterium für den Einschluß oder Ausschluß einer Rhythmuskomponente eignet sich der Null-Amplituden-Test, eventuell in Verbindung mit einer Berücksichtigung des Beitrags der jeweiligen Komponente zur Gesamt-Variation.

Folgendes Schema soll das Selektions-Verfahren erläutern:

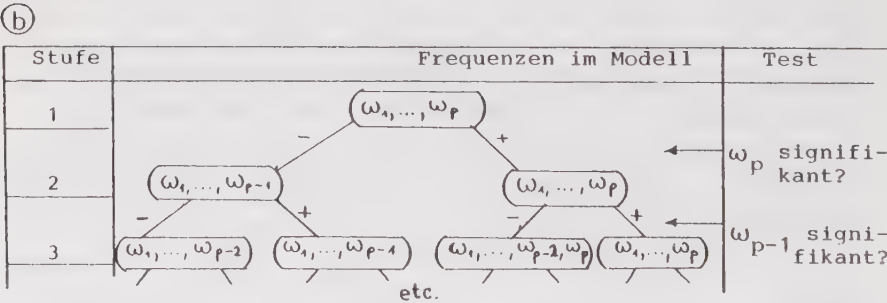
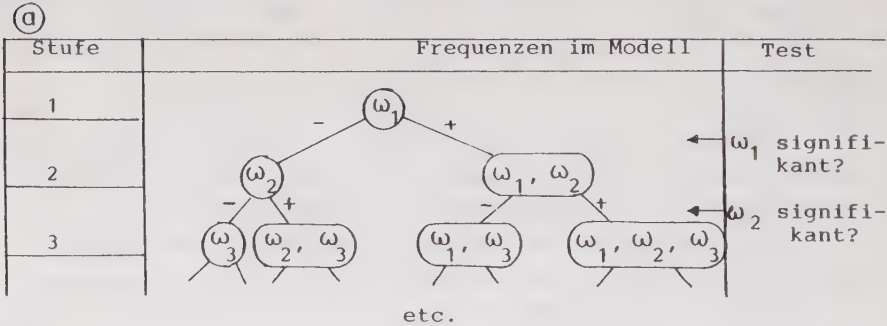


Tabelle 3 : Illustration einfacher Frequenzselektionsverfahren für den allgemeinen Fall.

a) aufwärts
 b) abwärts

die Anwendung von Selektionsverfahren in Situationen mit starken Abweichungen von der Balance ist im allgemeinen wegen der Gefahr irreführender Ergebnisse nicht ratsam. Als konkretes Beispiel für ein Aufwärts-Selektionsschema siehe auch die rhythmometrische Tabellierung in Kapitel II.

Was nun die Schätzung der zeitlichen Lage eines oder mehrerer Kurvenmaxima angeht, ist in der Praxis die beste Methode zur Bestimmung eines entsprechenden Punktschätzers eine numerische Abtastung der Regressionsfunktion auf Maxima (iteratives Verfahren). Falls die Bedingung 2) erfüllt ist, liegt in jedem Zeitabschnitt der Länge τ_0 ein periodisch wiederkehrendes Maximum vor. Der Zeitpunkt dieses Maximums relativ zum definitorisch festgelegten Beginn des Zyklus der Länge τ_0 wird als ORTHOPHASE bezeichnet. (siehe hierzu auch TONG⁴⁰⁸, DE PRINS³⁷, ARBOCAST⁴) Wie bereits erwähnt, ist im Falle des Single Cosinor-Modells die Orthophase gleichbedeutend mit der Akrophase der Rhythmik, und es läßt sich auch ein Konfidenzintervall berechnen. Im allgemeinen ist die Bestimmung eines Konfidenzintervalls für die Orthophase jedoch mit Schwierigkeiten verbunden. Ich werde an späterer Stelle zeigen, wie ein solches Konfidenzintervall mit Hilfe der Nulldurchgänge eines Konfidenzbandes um die erste Ableitung der Regressionsfunktion ermittelt werden kann.

3.1.2 Diskussion der Voraussetzungen für die lineare Rhythmometrie

Wie schon aus den bisherigen Betrachtungen hervorging, sind für einen korrekten Gebrauch des linearen Rhythmusmodells (14) einige sehr starke Voraussetzungen notwendig. Die wichtigste davon betrifft die Verlaufsform der deterministischen Funktion $f(t, \theta)$, von der angenommen wird, daß sie sich aus einer oder mehreren sinusförmigen Komponenten zusammensetzt. Beim Single Cosinor bedeutet dies sogar eine perfekte Sinusgestalt des Signals. Bei einer Analyse mit einem unangebrachten Modell ist in der Tat keine der behandelten linear-rhythmometrischen Methoden sinnvoll. Um die Paßgenauigkeit eines Modells zu prüfen, steht ein F-Test zur Verfügung, der die Quadratsummen, die durch das reine Rauschen bzw. mangelhafte Paßform des Modells verursacht werden, miteinander vergleicht. Dieses in der allgemeinen linearen Regressionsanalyse als "LACK-OF-FIT-TEST" bekannte Verfahren kann im Falle des Single Cosinor-Modells auch als SINUSFORM-TEST bezeichnet werden.

Voraussetzung für diesen Test ist das Vorhandensein von mehr als einer Beobachtung zu mindestens einem Zeitpunkt. Im Falle

einer periodischen Regressionsfunktion kann diese Bedingung auch durch die Identifikation von Zeitpunkten, die genau eine Periodenlänge τ_0 (τ_0 längste Periode im Modell) auseinanderliegen, erfüllt werden. Mit dieser Konvention wird die Rausch-Quadratsumme zu einem Datensatz y_{il} ($l=1, \dots, n_i$, Zeitpunkte t_i , $i=1, \dots, m$) definiert als:

$$(41) \quad QS_R = \sum_{i=1}^m \sum_{l=1}^{n_i} (y_{il} - \bar{y}_i)^2, \quad \bar{y}_i = \sum_{l=1}^{n_i} y_{il} / n_i$$

Unter der Normalverteilungsannahme ist $QS_R \sigma^2 \chi^2(N-m)$ -verteilt, wobei $N = n_1 + \dots + n_m$, wenn das Signal periodisch ist ($\omega_0 = 2\pi/\tau_0$). QS_R ist der Variationsanteil, der durch Streuung der Werte zu identischen Zeitpunkten zustandekommt und stellt eine Komponente der gesamten Residuenquadratsumme RQS dar. Die Quadratsumme, die der mangelnden Paßform des Modells (Lack of Fit) zuzuschreiben ist, wird durch Subtraktion bestimmt als

$$(42) \quad QS_{LoF} = RQS - QS_R$$

und hat $N-2p-1-(N-m) = m-2p-1$ Freiheitsgrade in einem Modell mit p rhythmischen Komponenten.* Die Null-Hypothese H_0 : "Das Modell ist angebracht" (im Single Cosinor-Fall: "Das Modell ist sinusförmig mit Periode τ_0 ") wird auf dem Signifikanzniveau α abgelehnt, wenn die F-Statistik

$$(43) \quad F = \frac{QS_{LoF}/(m-2p-1)}{QS_R/(N-m)}$$

den Wert $F_{1-\alpha}(m-2p-1, N-m)$ überschreitet.

Man beachte, daß bei einer Identifikation von Zeitpunkten mit dem Abstand τ_0 die Annahme einer periodischen Funktion mit Periode τ_0 Voraussetzung für den Test ist und nicht mit überprüft werden kann.

Es sei noch erwähnt, daß die im Vorangegangenen beschriebenen Selektionsverfahren für Modelle mit mehreren Frequenzen (siehe z.B. Abbildung 14) implizit einen Lack-of-fit-Test anderer Art enthalten, der jeweils von der weniger allgemeinen Alternativhypothese eines erweiterten linear-rhythmischen Modells ausgeht und somit über größere Schärfe verfügt.

*: Für die Anwendbarkeit des Tests ist also $m > 2p+1$ erforderlich

Mangelhafte Paßform eines Modells kann bisweilen durch eine der folgenden Maßnahmen behoben werden:

- 1) Transformation von y oder, seltener, t
- 2) Einschluß von weiteren periodischen oder aperiodischen Komponenten in das lineare Modell
- 3) Änderung der angenommenen Frequenz(en)

Die Wahl einer geeigneten Maßnahme ist situationsabhängig. In Extremfällen kann es notwendig werden, von der Annahme sinusförmiger Rhythmuskomponenten abzurücken und stattdessen Funktionen mit quadratischer oder dreieckiger Wellenform anzupassen.

Nicht minder wichtig für die angebrachte Verwendung des linearen Rhythmusmodells sind die Voraussetzungen (17) an die Residuen. Die NORMALVERTEILUNGS-ANNAHME kann oft mittels eines RANKIT-PLOTS überprüft werden. Darin werden die geschätzten Residuen, der Größe nach geordnet (y -Achse), gegen ihre Erwartungswerte unter der Normalverteilungs-Annahme (x -Achse) graphisch dargestellt (BLISS²⁵). Falls keine ernsten Abweichungen von der Normalität vorliegen, sollte der Graph eine gerade Linie darstellen. Eine Überprüfung der Normalität ist insbesondere vor der Durchführung eines Lack-of-fit-Tests oder vor einer Konstruktion von Chronodesmen (§3.4) ratsam, ebenso bei der Weiterverwertung von Sekundärdaten, also der Verarbeitung von Ergebnissen vorangegangener Berechnungen anstelle von Rohdaten (Kap. II, §3).

Die Voraussetzung der UNABHÄNGIGKEIT der Residuen kann vor allem durch zu kleine Abstände zwischen benachbarten Meßzeitpunkten verletzt werden. Dem ist durch entsprechende Versuchspläne und eventuell durch Mittelung benachbarter Werte zu jeweils einem Wert Rechnung zu tragen. Durch korrelierte Residuen werden die berechneten Konfidenzbereiche für die Parameter in unangebrachter Weise verkleinert und somit unzuverlässig (ANDERSON⁴). Korrelationen zwischen Residuen können durch die Berechnung der Autokorrelation einer Residuen-Serie aufgedeckt werden (siehe z.B. CHATFIELD³²).

Abweichungen von der Annahme GLEICHER RESIDUEN-VARIANZEN können ebenfalls negative Auswirkung auf die Zuverlässigkeit von Konfidenzbereichen und Tests haben. Zur Aufdeckung derartiger Unregelmäßigkeiten eignet sich insbesondere ein deskriptives Verfahren, das auf einer graphischen Darstellung der standardisierten

Residuen e_i' (y-Achse) gegen die entsprechenden Werte auf der Regressionskurve, y_i , (x-Achse) beruht.

Die standardisierten Residuen werden berechnet, indem man die geschätzten Residuen durch ihre geschätzte Standardabweichung teilt:

$$e_i' = (y_i - \hat{y}_i) / \sigma_{e_i} \quad , \quad \sigma_{e_i} = \text{var}(y_i - \hat{y}_i) = \sigma^2 - \text{var}(Y(t_i))$$

Während die "wahre" Residuenvarianz als konstant angenommen wird (siehe (22a)), können die Varianzen der Residuen-Schätzer voneinander differieren. Zu ihrer Berechnung wird die Varianz der geschätzten Regressionskurve zu den Meßzeitpunkten t_i benötigt. Aus (12) und (14) erhalten wir für das lineare Modell mit p rhythmischen Komponenten:

$$(44) \quad \hat{Y}(t) = \underline{x}(t) \cdot \underline{\hat{\beta}} \quad \text{mit } \underline{x}(t) = (1, x_1(t), z_1(t), \dots, x_p(t), z_p(t))$$

Die Kovarianzmatrix des Parametervektors ist bekannt als

$$\underline{\hat{\Sigma}}_{\underline{\beta}} = \sigma^2 \underline{\Sigma}^{-1},$$

und damit erhalten wir für die Varianz von $Y(t)$:

$$(45) \quad \text{var}(Y(t)) = \sigma^2 \cdot V(t) \quad \text{mit } V(t) = \underline{x}(t) \underline{\Sigma}^{-1} \underline{x}(t)^T$$

Die Varianz von $Y(t)$ kann geschätzt werden, indem σ^2 in (45) durch $\hat{\sigma}^2$ ersetzt wird. Dann ergibt sich die geschätzte Varianz der Residuenschätzer als

$$(46) \quad \hat{\sigma}_{e_i}^2 = \hat{\sigma}^2 (1 - V(t_i)) \quad ,$$

und die standardisierten Residuen sind gegeben durch

$$(47) \quad \hat{e}_i' = (y_i - \hat{y}_i) / \hat{\sigma} \sqrt{1 - V(t_i)}$$

Der Graph von $\hat{e}_i'$ gegen $\hat{y}_i$ sollte im Normalfall und wenn der Stichprobenumfang N groß genug ist, eine möglichst homogene Punktwolke darstellen. Abweichungen von dieser Idealgestalt wie etwa stellenweise Verdichtungen, "Löcher", oder andere erkennbare Strukturen deuten auf eine Verletzung der Residuenbedingungen hin.

Insbesondere eine Verletzung der Voraussetzung homogener Residuenvarianzen ist mit dem Residuenplot leicht zu erkennen.

Einige Abweichungen von den Residuenbedingungen sind in Abbildung 15 (A) und (B) gezeigt. Stündliche Daten über 100 Stunden wurden erzeugt über eine Cosinusfunktion mit

Periode: 24 Stunden

Mesor: 10

Amplitude: 5 } beliebige Einheiten

Akrophase: 0°

Bei der Reihe (A) wurden normalverteilte Errors addiert, die allerdings in dritter Potenz vom jeweiligen Wert auf der Kurve abhängen, d.h., für große Werte von y sind die Residuen wesentlich größer als für kleine Werte. Diese Abweichung von der Homogenität der Residuenvarianzen ist im Chronogramm nur schwer zu erkennen, wird aber im Residuenplot an der Trichterform sofort deutlich. Außerdem weicht auch der Rankit-Plot deutlich von der Form einer Geraden ab.

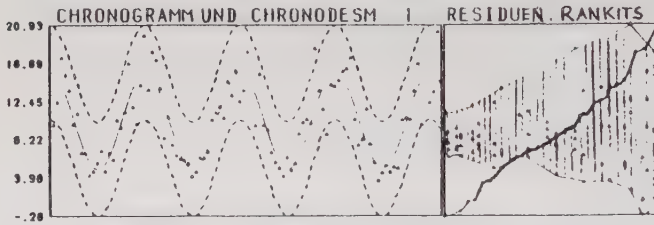
Bei der Reihe (B) wurden statt normalverteilter Errors Werte einer über das Intervall $(-1,+1)$ gleichverteilten Zufallsvariablen addiert. Während im Residuenplot praktisch keine Struktur zu erkennen ist, zeigt der Rankit-Plot eine deutliche Krümmung.

In Abbildung 15 (C) und (D) erfüllen die Residuen alle notwendigen Bedingungen. Allerdings wurde bei Reihe (C) eine 12-Stunden-Komponente addiert. Dennoch wurde die Auswertung wie bei den Beispielen zuvor mittels Single Cosinor mit einer Periode von 24 Stunden vorgenommen. Als Folge der im Modell vernachlässigten Komponente nimmt der Residuenplot eine klar erkennbare Bogenform an, und auch der Rankit-Plot zeigt eine leichte Krümmung.

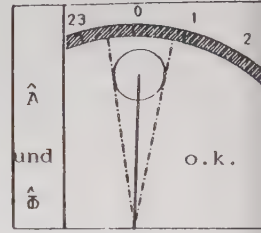
Bei der Analyse von Beispiel (D) wurde die im Single Cosinor vorausgesetzte Periode absichtlich falsch gewählt (25 Stunden). Der Fehler wird im Residuenplot durch "Löcher" in der Struktur und im Rankit-Plot durch starke Abweichung von der Linearität bei hohen und niedrigen Werten deutlich.

Während in den Beispielen (A) - (C) die Berechnung der Punktschätzer für Mesor, Amplitude und Akrophase unberührt bleibt, ist im Fall (D) infolge der falschen Frequenzannahme auch ein falscher Wert für die Akrophase berechnet worden.

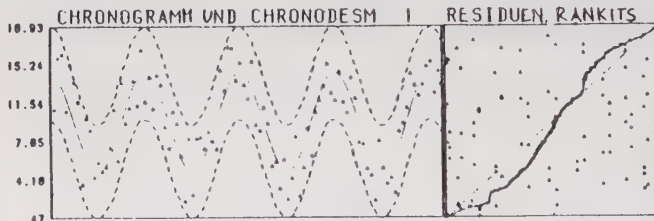
A) INHOMOGENITÄT



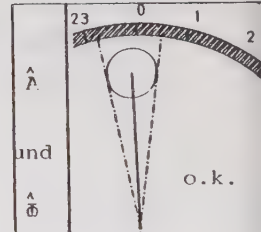
Residuen: Trichterform; Rankits: gekrümmt



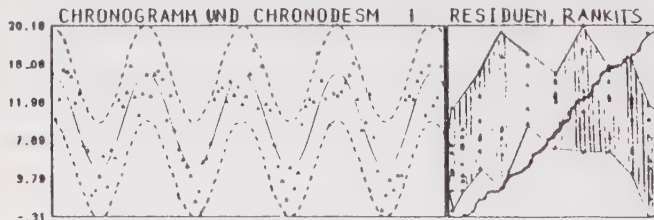
B) NICHT NORMALVERTEILT



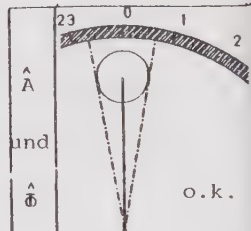
Residuen: o.k.; Rankits: gekrümmt



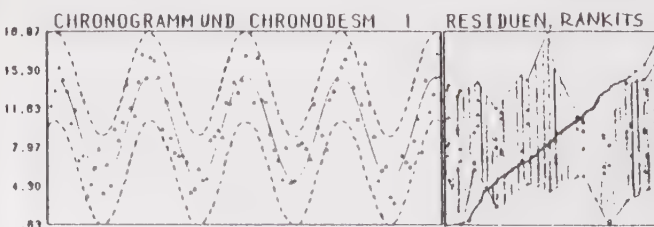
C) ZUSÄTZL. KOMPONENTE



Residuen: Bogenform; Rankits: leicht gekrümmt



D) FALSCH FREQENZ



Residuen: Löcher ; Rankits: Starke Abweichung in Pandbereichen

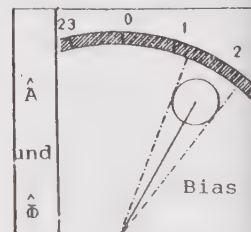


Abbildung 15 : Verschiedene Abweichungen von den Regressionsvoraussetzungen und ihre Auswirkung auf Residuenplot, Rankit-Plot und Parameterschätzer

3.1.3 Vergleichstests für lineare Rhythmusmodelle

Die bisher betrachteten statistischen Verfahren beziehen sich auf die Anwendung eines linearen Rhythmusmodells auf einen einzigen Datensatz. Da in den meisten Studien mehr als ein Individuum und mehr als eine Behandlungsmethode bzw. Diagnose betrachtet werden, ist eine weitere wichtige Klasse von Prozeduren nötig, die einen Vergleich der Parameter von Kurven, die an verschiedene Datensätze angepaßt wurden, ermöglichen.*

Angenommen, wir haben k Datensätze jeweils vom Umfang n_j (wobei $j=1, \dots, k$ und $\sum_{j=1}^k n_j = N$), die alle mit ein und demselben linearen Modell (14) analysiert werden (d.h., für jeden Datensatz werden die gleichen Frequenzen im Modell zugrundegelegt) und bezüglich dieses Modells die Residuenbedingung (17) erfüllen. Das Design für die k Datensätze ist balanciert, wenn $n_1 = \dots = n_k = n$ und jeder einzelne Datensatz die Balance-Bedingungen 1) und 2) (siehe oben) erfüllt. Die elementaren Null-Hypothesen für die Klasse der Vergleichstests sind die folgenden:

$$H_1: M_1 = \dots = M_k \text{ (gleiche Mesoren)}$$

$$H'_1: \alpha_1 = \dots = \alpha_k \text{ (gleiche Trend-Terme)}$$

und für jede Rhythmuskomponente des Modells:

$$H_2: A_1 = \dots = A_k \text{ (gleiche Amplituden der } j\text{-ten Komponente)}$$

$$H_3: \phi_1 = \dots = \phi_k \text{ (gleiche Akrophasen der } j\text{-ten Komponente)}$$

Außer den elementaren Null-Hypothesen sind alle logischen "und"-Verknüpfungen als Null-Hypothesen möglich.

Im folgenden will ich stets ein Modell ohne Trend voraussetzen (d.h.: falls die Daten einen Trend enthalten, sollen die Trendbereinigten Daten analysiert werden). Zusammengesetzte Null-Hypothesen von besonderer Bedeutung sind:

$$H_4: H_2 \text{ und } H_3 \text{ (für eine oder mehrere Rhythmuskomponenten)}$$

$$H_5: H_1 \text{ und } H_4 \text{ (bis hin zu gleichen Zeitfunktionen)}$$

*: Als Spezialfall kann man sich auch einen Datensatz in mehrere Abschnitte unterteilt vorstellen, die jeweils als autonom betrachtet und einzeln analysiert werden.

Die allgemeine Alternativhypothese, gegen die jede der möglichen Null-Hypothesen getestet werden kann, ist

H_6 : Keine Restriktion

Natürlich ist es statistisch zulässig, jedes Paar (H_A, H_B) von Hypothesen der angegebenen Art gegeneinander zu testen, wenn H_A ein Spezialfall von H_B ist und als Null-Hypothese dient, während die weniger restriktive Hypothese H_B die Alternativhypothese darstellt. Allerdings muß vorab geklärt werden, ob der jeweilige Test auch eine im Hinblick auf das Experiment sinnvolle Aussage liefert. Das in der Alternativ-Hypothese zugrundegelegte Modell muß außerdem genügend Spielraum lassen, um die Daten hinreichend genau zu approximieren. Weicht man mit der Alternativ-Hypothese von der allgemeinen Hypothese H_6 ab, so muß dieser Schritt durch profundes Vorwissen hinreichend abgesichert sein. Im Regelfall wird man jedoch zumeist H_6 als Alternativhypothese aller Vergleichstests heranziehen. Auf derartige Tests werde ich mich hier auch beschränken. Um eine extrem unübersichtliche Notation zu vermeiden, werde ich zudem in den folgenden Ausführungen zunächst nur den Single Cosinor behandeln und dann in den Test-Tabellen jeweils angeben, wie die angegebenen Verfahren bei erweiterten Modellen modifiziert werden müssen.

Die Hypothesen H_1 , H_4 und H_5 sind linear und können in der für Regressions-Vergleichstests üblichen Weise mit Hilfe von F-Statistiken (Vergleich der Residuenvarianzen) getestet werden. Die Residuenquadratsummen zu den einzelnen Hypothesen sind:

$$\begin{aligned}
 (50) \quad \text{RSS}_1 &= \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \hat{M}_j - \hat{\beta}_j \cos \omega t_{ij} - \hat{\gamma}_j \sin \omega t_{ij})^2 \\
 \text{RSS}_4 &= \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \hat{M}_j - \hat{\beta}_j \cos \omega t_{ij} - \hat{\gamma}_j \sin \omega t_{ij})^2 \\
 \text{RSS}_5 &= \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \hat{M}_j - \hat{\beta}_j \cos \omega t_{ij} - \hat{\gamma}_j \sin \omega t_{ij})^2 \\
 \text{RSS}_6 &= \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \hat{M}_j - \hat{\beta}_j \cos \omega t_{ij} - \hat{\gamma}_j \sin \omega t_{ij})^2
 \end{aligned}$$

wobei die vorkommenden Parameterschätzer jeweils durch Least-Squares-Schätzung in den zu H_1 ($l=1,4,5,6$) gehörigen Modellen berechnet werden. Sei ferner

$$(51) \quad \hat{\sigma}^2 = \text{RSS}_6 / (N-3k) = \sum_{i=1}^k (n_i-3) \hat{\sigma}_i^2 / (N-3k)$$

der globale Schätzer von σ^2 . Unter der Annahme $\sigma_1^2 = \dots = \sigma_k^2$ können wir dann die Hypothesen H_1 , H_4 und H_5 nach Tafel 1a testen.

Liegt der allgemeine Fall eines linearen Modells mit p Rhythmuskomponenten vor und beziehen sich die Restriktionen der Hypothesen H_4 bzw. H_5 auf q Komponenten, so sind RSS_4 und RSS_5 analog zu (50) aus den eingeschränkten Modellen zu berechnen und bei den Tests die in der Spalte ganz rechts angegebenen Veränderungen vorzunehmen.

Die Hypothesen H_2 und H_3 sind nichtlinear. Im Single Cosinor-Modell können allerdings approximierende Test-Statistiken berechnet werden, die in Tafel 1b angegeben sind.

Für $k=2$ werden einige der oben angeführten F-Statistiken zu t-Statistiken reduziert. Die entsprechenden Tests sind in Tafel 2 zusammengefaßt.

Hypothese	F - Statistik		krit. Wert	Fr.-Grd. f. mehrere Frequenzen
	allgemein	balanciert		
H_1	$F_1 = \frac{(RSS_4 - RSS_6)}{(k-1)\hat{\sigma}^2}$	$n \frac{\sum (\bar{y}_i - \bar{\bar{y}})^2}{(k-1)\hat{\sigma}^2}$	$F_{1-\alpha}(k-1, N-3k)$	-
H_4	$F_4 = \frac{(RSS_4 - RSS_6)}{(2k-2)\hat{\sigma}^2}$	$n \frac{\sum \hat{A}_i^2 - k\hat{A}^2}{(4k-4)\hat{\sigma}^2}$	$F_{1-\alpha}(2k-2, N-3k)$	$2kq - 2q$ $N-2kp-1$
H_5	$F_5 = \frac{(RSS_5 - RSS_6)}{(3k-3)\hat{\sigma}^2}$	$\frac{F_4 + 2F_9}{3}$	$F_{1-\alpha}(3k-3, N-3k)$	$k-1+2kq-2q$ $N-k(1+2p)$
$\bar{y} = 1/k \sum y_i$; $\hat{A}^2 = (1/k \sum \hat{B}_i^2)^2 + (1/k \sum \hat{Y}_i^2)^2$; $N = \sum n_i$				

Tafel 1 a: F-Statistiken zum Testen der Hypothesen H_1 , H_4 , H_5 für das Single Cosinor-Modell.
Die rechte Spalte gibt die Änderung der Freiheitsgrade für ein Modell mit p Frequenzen und Restriktionen für q Frequenzen an.

Hypothese	F - Statistik		krit. Wert
H_2	allg.	$F_2 = \frac{(\sum w_i \hat{A}_i^2 - (\sum w_i \hat{A}_i)^2 / \sum w_i)}{(k-1)\hat{\sigma}^2}$	$F_{1-\alpha}(k-1, N-3k)$
	bal.	$F_2 = \frac{n}{2\hat{\sigma}^2(k-1)} (\sum \hat{A}_i^2 - (\sum \hat{A}_i)^2 / k)$	
H_3	allg.	$F_3 = \frac{\sum V_i \sin^2(\hat{\theta}_i - \tilde{\theta})}{(k-1)}$	$F_{1-\alpha}(k-1, N-3k)$
	bal.	$F_3 = \frac{\sum \hat{A}_i^2 \sin 2\hat{\theta}}{\sum \hat{A}_i^2 \cos 2\hat{\theta}}$	

$w_i = 1/c_{22}^{(i)}(\hat{\theta}_i)$; $V_i = \hat{A}_i^2 / c_{33}^{(i)}(\hat{\theta}_i)$; $\tan 2\tilde{\theta} = \frac{\sum V_i \sin 2\hat{\theta}_i}{\sum V_i \cos 2\hat{\theta}_i}$, wobei $2\tilde{\theta}$ zwischen $-\pi/2$ und $\pi/2$ gewählt wird, falls $\sum V_i \cos 2\hat{\theta}_i > 0$, andernfalls zwischen $\pi/2$ und $3\pi/2$.

Tafel 1 b: Approximative F-Statistiken zum Testen der Hypothesen H_2 und H_3 im Single Cosinor-Modell.
Im balancierten Fall kann gezeigt werden daß F_2 von der Gestalt $(RSS_2 - RSS_6) / ((k-1)\hat{\sigma}^2)$ ist, wobei RSS_2 eine nicht-linear minimierte Residuenquadratsumme ist. Entsprechendes gilt auch für F_3 .
 $c_{22}^{(i)}(\hat{\theta}_i)$ und $c_{33}^{(i)}(\hat{\theta}_i)$ sind jeweils für den i-ten Datensatz nach den Gleichungen

$$(T) \quad \begin{cases} c_{11}(\omega) = c_{11}\cos^2\omega - 2c_{12}\cos\omega\sin\omega + c_{22}\sin^2\omega \\ c_{21}(\omega) = (c_{12} - c_{21})\cos\omega\sin\omega + c_{11}(\cos^2\omega - \sin^2\omega) \\ c_{33}(\omega) = c_{33}\sin^2\omega + 2c_{32}\cos\omega\sin\omega + c_{22}\cos^2\omega \end{cases}$$

berechnet. (siehe (22))

Hypothese	t - Statistik	
	allgemein	balancierter Fall
$H_1 : M_1 = M_2$	$\frac{ \hat{M}_1 - \hat{M}_2 }{\hat{\sigma} \sqrt{c_{11}^{(i)} + c_{11}^{(i)}}}$	$\sqrt{\frac{n}{2}} \hat{M}_1 - \hat{M}_2 / \hat{\sigma}$
$H_2 : A_1 = A_2$	$\frac{ \hat{A}_1 - \hat{A}_2 }{\hat{\sigma} \sqrt{c_{22}^{(i)}(\hat{\rho}_1) + c_{22}^{(i)}(\hat{\rho}_2)}}$	$\frac{\sqrt{n}}{2\hat{\sigma}} \hat{A}_1^1 - \hat{A}_2^1 $
$H_3 : \rho_1 = \rho_2$	$\frac{ \hat{\beta}_1 \hat{\gamma}_1 - \hat{\beta}_2 \hat{\gamma}_2 }{\hat{\sigma} \sqrt{\hat{A}_2^1 c_{33}^{(i)}(\hat{\rho}_1) + \hat{A}_1^1 c_{33}^{(i)}(\hat{\rho}_2)}}$	$\sqrt{\frac{n}{2}} \frac{1}{\hat{\sigma}} \frac{\sin(\hat{\rho}_1 - \hat{\rho}_2)}{\sqrt{1/\hat{A}_1^1 + 1/\hat{A}_2^1}}$
k=2 Kritischer Wert in allen Fällen: $t_{1-\alpha/2}(n_1+n_2-6)$ Bedingung: Gleiche Varianzen $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma$		

Tafel 2 a: t-Statistiken zum Testen der Hypothesen H_1, H_2, H_3 im Single Cosinor-Modell. $c_{11}^{(i)}, c_{22}^{(i)}(\hat{\rho}_i)$ und $c_{33}^{(i)}(\hat{\rho}_i)$, $i=1,2$ sind jeweils zum i-ten Datensatz nach Formeln (22) bzw. (T) berechnet. Die zum Testen von H_3 angegebene Reduktion im balancierten Fall ist nur approximativ. Für die Gleichungen (T) siehe Legende zu Tafel 1b.

Hypothese	t - Statistik	φ
$H_1 : M_1 = M_2$	$\frac{ \hat{M}_1 - \hat{M}_2 }{\sqrt{c_{11}^{(i)} \hat{\sigma}_1^2 + c_{11}^{(i)} \hat{\sigma}_2^2}}$	$c_{11}^{(i)} \hat{\sigma}_2^2 / c_{11}^{(i)} \hat{\sigma}_1^2$
$H_2 : A_1 = A_2$	$\frac{ \hat{A}_1 - \hat{A}_2 }{\sqrt{c_{22}^{(i)}(\hat{\rho}_1) \hat{\sigma}_1^2 + c_{22}^{(i)}(\hat{\rho}_2) \hat{\sigma}_2^2}}$	$\frac{c_{22}^{(i)}(\hat{\rho}_2) \hat{\sigma}_2^2}{c_{22}^{(i)}(\hat{\rho}_1) \hat{\sigma}_1^2}$
$H_3 : \rho_1 = \rho_2$	$\frac{ \hat{\beta}_1 \hat{\gamma}_1 - \hat{\beta}_2 \hat{\gamma}_2 }{\sqrt{\hat{A}_2^1 c_{33}^{(i)}(\hat{\rho}_1) \hat{\sigma}_1^2 + \hat{A}_1^1 c_{33}^{(i)}(\hat{\rho}_2) \hat{\sigma}_2^2}}$	$\frac{\hat{A}_2^1 c_{33}^{(i)}(\hat{\rho}_2)}{\hat{A}_1^1 c_{33}^{(i)}(\hat{\rho}_1)}$
Kritischer Wert jeweils $t_{1-\alpha/2}(f)$. $f = \frac{(1+\varphi)^2}{\left(\frac{1}{n_1-3} + \frac{\varphi^2}{n_2-3}\right)}$		

Tafel 2 b: Modifizierte t-Statistiken zum Testen der Hypothesen H_1, H_2, H_3 im Single Cosinor-Modell, k=2, Gleichheit der Varianzen nicht erforderlich. φ ist Korrektur-Term für die Freiheitsgrade der t-Statistik.

3.1.4 Bestimmung des minimalen Stichprobenumfangs für Cosinor-Experimente

Die Motivation zur Durchführung eines Experiments mit der Prämisse, die Auswertung mittels Single Cosinor vorzunehmen, ist zu-
meist durch die in vorangegangenen Studien gewonnene Erfahrung
gegeben. Oft dienen solche Experimente dem Zweck, ein grobes
Vorwissen zu präzisieren. Die Präzision zu erwartender Ergeb-
nisse kann durch geeignete Kriterien beurteilt und dann durch
Festlegung eines erforderlichen Minimal-Umfanges der Stichprobe
angestrebt werden. In diesem Sinne gebräuchliche Kriterien sind
insbesondere:

- 1) Schärfe des Null-Amplituden-Tests
- 2) Größe von Konfidenzbereichen, insbesondere Länge der
Konfidenzintervalle für A und ϕ .

1. Kriterium

Im Null-Amplituden-Test ist die Wahrscheinlichkeit für einen
Fehler erster Art (H_0 wird abgelehnt, obwohl kein Rhythmus vor-
handen ist) durch das Signifikanzniveau α festgelegt. Um die
Wahrscheinlichkeit α' eines Fehlers zweiter Art (H_0 wird nicht
abgelehnt, obwohl in Wirklichkeit ein Rhythmus vorhanden ist),
zu kontrollieren, können wir für einen bestimmten Wert der
Amplitude $A \neq 0$ einen Minimalwert β für die Schärfe des Tests
festlegen (Die Schärfe ist definiert als $1 - \alpha'$; es ist dies
die Wahrscheinlichkeit, eine tatsächlich vorhandene Amplitude
der Größe A signifikant nachzuweisen).

Ist die Anwendung des Cosinor-Modells gerechtfertigt, so
hängt die Schärfe allein von dem Wert $C = A/\sigma$ und vom Stich-
probenumfang N ab und wächst mit zunehmendem C und N . Weiter
oben wurde schon erwähnt, daß die F-Statistik $F = NA^2/4\sigma^2$ im
Null-Amplituden-Test eine nichtzentrale $F(2, N-3, \lambda)$ - Verteilung
mit dem Nichtzentralitätsparameter

$$\lambda = NA^2/(4\sigma^2) = NC^2/4$$

hat. Für einen Null-Amplituden-Test mit Signifikanzniveau α ist
die Schärfe des F-Tests also gegeben durch:

$$\beta = \mathbb{P}(F(2, N-3; \lambda) = F_{1-\alpha}(2, N-3; 0)).$$

Der minimale Stichprobenumfang, der bei gegebenem C benötigt

wird, um die Schärfe β zu erzielen, kann nun ermittelt werden, indem man N schrittweise erhöht, bis der gewünschte Wert von β erreicht ist. Die Werte der nichtzentralen F -Verteilung wurden von Pearson und Hartley vertafelt (siehe bei SCHEFFE¹⁰³). Die größte Schwierigkeit bei der Anwendung des Testschärfe-Kriteriums liegt in der Festlegung eines geeigneten Wertes C . Dazu ist ein weitgehendes Vorwissen über die Größenordnung der zu erwartenden Amplitude sowie der voraussichtlichen Residuenvarianz erforderlich.

2. Kriterium

Anforderungen an die Größe von Konfidenzbereichen treten insbesondere im Zusammenhang mit den Parametern A und σ in den Vordergrund. Die Länge der Konfidenzintervalle für A und σ zum Signifikanzniveau hängt von Lage, Form und Flächeninhalt der Konfidenzellipse ab. Ich will mich hier auf den balancierten Fall beschränken, in dem die Konfidenzellipse Kreisgestalt annimmt. In diesem Fall ist allein die Kreisfläche entscheidend. Aus der Ellipsengleichung im balancierten Fall läßt sich die Fläche des Konfidenzkreises berechnen als:

$$K = \frac{4\sigma^2 F_{1-\alpha}(2, N-3)}{N} \cdot \pi$$

Soll die Länge ΔA des (konservativen) Amplituden-Konfidenzintervalls einen Wert ΔA_0 nicht überschreiten so kann dies durch Wahl eines geeigneten minimalen Stichprobenumfangs N erreicht werden, wenn eine Obergrenze σ_0^2 für die Residuenvarianz σ^2 bekannt ist. Die Fläche des Konfidenzkreises läßt sich nämlich auch angeben durch $K = \frac{(\Delta A)^2}{4} \pi$, und durch Gleichsetzen mit der obigen Darstellung von K erhalten wir

$$N \geq \frac{16\sigma_0^2}{(\Delta A_0)^2} F_{1-\alpha}(2, M-3) ,$$

wobei M ein Stichprobenumfang ist, den man auf gar keinen Fall unterschreiten will (etwa $M=12$ für zwei Zyklen der betrachteten Periodik mit je 6 Datenpunkten), und die Ungleichung

$$F_{1-\alpha}(2, M-3) \geq F_{1-\alpha}(2, N-3) \quad \text{für } M \leq N$$

ausgenutzt wird.

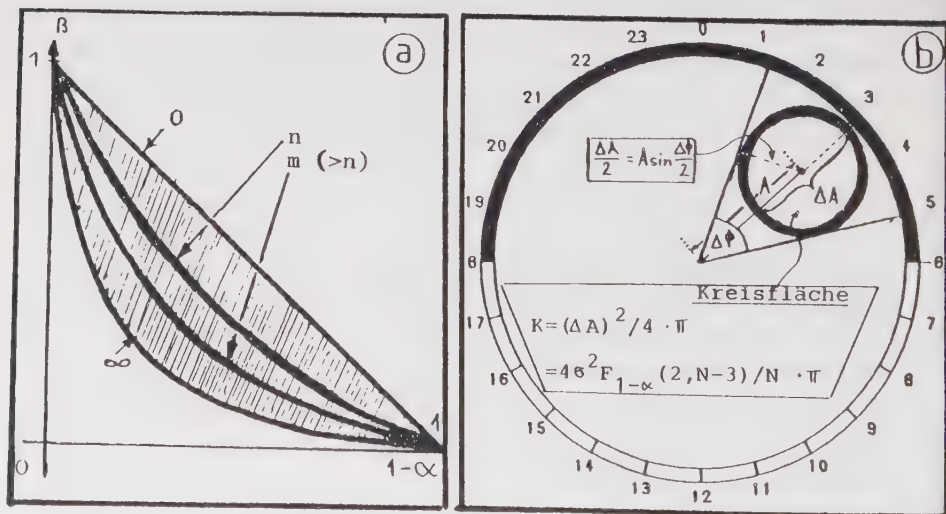
Soll die Länge des Akrophasen-Konfidenzintervalls $\Delta\Phi$ einen Wert $\Delta\Phi_0$ nicht überschreiten und ist außerdem ein Minimalwert für die erwartete Amplitude bekannt ($A \geq A_{\min}$), so ist nach den vorangegangenen Überlegungen und wegen $\Delta A/2 \geq A_{\min} \sin(\Delta\Phi/2)$ ein minimaler Stichprobenumfang gegeben durch

$$N = \frac{4\Phi_0^2}{A_{\min}^2 \sin^2(\Delta\Phi/2)} F_{1-\alpha}(2, M)$$

Für die Bestimmung großer Stichprobenumfänge (Untergrenze M 100) können die F-Fraktile auch durch die Quadrate der entsprechenden Fraktile der Standardnormalverteilung approximiert werden.

Eine graphische Erläuterung der beiden Kriterien findet sich in Abbildung 16.

Abbildung 16



Veranschaulichung von Testschärfe- (a) und Konfidenzbereichskriterium (b) zur Bestimmung des minimal erforderlichen Stichprobenumfangs.

- Die Beziehung zwischen Signifikanzniveau und Testschärfe β in Abhängigkeit vom Stichprobenumfang (für $N=0, n, m$, dargestellt)
- Beziehungen zwischen Kreisfläche, A und Φ für einen Konfidenzkreis (Single Cosinor, balancierter Fall).

3.1.5 Perioden-Korrekturverfahren

(a) CHRONOBIOLOGISCHES FENSTER

Soll ein Experiment mittels Cosinor ausgewertet werden, ohne daß man über hinreichende Kenntnis der zugrundeliegenden Periode verfügt, so kann ein chronobiologisches Fenster angewandt werden (HALBERG⁶⁴). Diese Methode kann wie folgt beschrieben werden: Für mehrere Frequenzen $\omega_1, \dots, \omega_m$ innerhalb eines Intervalls in dem man die tatsächliche Frequenz vermutet, wird die übliche Cosinor-Analyse durchgeführt, und die Residuenvarianz σ_1^2 sowie die Amplitude des Rhythmus wird für jede der Frequenzen geschätzt. Schließlich wird die Frequenz für die endgültige Analyse herangezogen, für welche die Residuenvarianz den kleinsten Wert annimmt (Dies ist annähernd äquivalent zur Maximierung der Amplitude). Prinzipiell ist diese Methode, die sich aus mehreren linearen Schritten zusammensetzt, eine nichtlineare Regressionsmethode, da die Frequenz ω als nichtlinearer Parameter in das Modell eingeht. Wie bei der gewöhnlichen Cosinor-Analyse kann diese Methode irreführende Ergebnisse liefern, wenn die Grundannahme einer sinusförmigen Rhythmik nicht angebracht ist. Ansonsten jedoch schätzt das Verfahren die Frequenz mit einer Standardabweichung von $\sqrt{24} \sigma_A^{-1} \cdot T^{-3/2}$, wobei $T = \sum (x_i - \bar{x})(z_i - \bar{z})$ (siehe BLOOMFIELD²⁶).

(b) RESIDUEN-KORRELATIONS-VERFAHREN

Bei genauerer Kenntnis der Periode τ (etwa $\tau = 24 \pm 1$ Std.) und wenn Daten über mindestens 6 - 8 Zyklen der Länge τ_0 vorliegen, wobei τ_0 die ursprünglich angenommene Periode ist, so kann eine Frequenzkorrektur, falls nötig, auch und eventuell besser mit einem anderen Verfahren vorgenommen werden, dessen Algorithmus aus folgenden Schritten besteht:

- 1) Berechne einen Cosinor mit Periode τ_0 und notiere die Parameterschätzer $\hat{M}$, $\hat{\beta}$, $\hat{\gamma}$, sowie die Residuen $\hat{e}_i$.
- 2) Berechne $z_i = t_i(-\hat{\beta} z(t_i) + \hat{\gamma} x(t_i))$.
- 3) Analysiere die "Daten" (t_i, z_i) mittels Cosinor mit Periode τ_0 und berechne die Residuen $\hat{g}_i$.

- 4) Berechne die Residuen-Korrelation $\hat{\rho} = \frac{\sum \hat{g}_i \hat{e}_i}{\sqrt{\sum \hat{g}_i^2 \sum \hat{e}_i^2}}$
- 5) Falls die angenommene Periode τ_0 korrekt ist, hat $\hat{\rho}$ die Verteilung eines Korrelationskoeffizienten r_{N-3} .
Die Null-Hypothese einer korrekten Frequenzannahme wird durch Vergleich mit einer Vertafelung von r_{N-3} getestet.
- 6) Ist die Frequenzannahme nicht haltbar, so korrigiere die Periode wie folgt: $\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_0} + \frac{\hat{\rho}}{2\tau}$, $\hat{\rho} = \frac{\sum \hat{e}_i \hat{g}_i}{\sum \hat{g}_i^2}$
- 7) Berechne einen Cosinor über die ursprünglichen Daten mit der neuen Periode τ .

Wie schon erwähnt, arbeitet dieses Verfahren umso besser, je genauer die Kenntnis der zugrundeliegenden Periode ist. Auch hier kann es zu irreführenden Resultaten kommen, wenn die Grundannahme einer sinusförmigen Rhythmik mit einer Frequenz nahe $\frac{2\pi}{\tau_0}$ nicht gerechtfertigt ist.

(C) LINEAR-NICHTLINEARE RHYTHMOMETRIE

Auch die Methode der linear-nichtlinearen Rhythmometrie erfordert zunächst eine ungefähre Kenntnis der Perioden, welche die zu untersuchende Rhythmik bestimmen. In einem ersten, linearen Schritt wird eine lineare Regressionsfunktion mit a priori festgelegten Perioden (siehe (14)) an die Datenreihe angepaßt. Die hypothetischen Perioden sowie die im ersten Schritt errechneten Parameterschätzer werden dann als Startwerte für ein nichtlineares Iterationsverfahren verwendet, in dem die Residuenquadratsumme in einem allgemeineren Modell, welches nun auch die Perioden als zu schätzende Parameter enthält, weiter minimiert wird. Die Konstruktion entsprechender Algorithmen für die nichtlineare Schätzung wird vor allem von zwei Kriterien geleitet:

- 1) Konvergenzgeschwindigkeit der Iteration
- 2) Konvergenz für eine möglichst umfangreiche Menge von Startwerten.

Von den grundlegenden nichtlinearen Schätzverfahren orientiert sich die GAUSS-NEWTON-Methode vor allem an Kriterium 1), während die GRADIENTEN-Methode eine Optimierung nach Kriterium 2) anstrebt (siehe HARTLEY⁶⁶, MORRISON⁹¹, CURRY³³). Eine Interpolation zwischen beiden Methoden zum Zweck der Berücksichtigung

beider Kriterien wird von MARQUARDT⁸⁴ angegeben.

Zur Bestimmung von Konfidenzbereichen für die linearen Parameter kann dann in einem dritten Schritt erneut eine lineare Rhythmometrie mit den in der nichtlinearen Stufe optimierten Perioden durchgeführt werden.

Die kombinierte linear-nichtlineare Rhythmometrie geht auf RUMMEL¹⁰¹ zurück. Aus praktischen Gründen (insbesondere wegen des erhöhten Aufwands an Rechenzeit) ist ihre Verwendung eingeschränkt. Insbesondere für eine Perioden-Korrektur im Serienschnitt ist das Verfahren zu aufwendig.

Am effektivsten läßt sich die Methode einsetzen, um zwischen zwei Komponenten mit ähnlichen Perioden in langen Datenreihen zu differenzieren, oder um die Existenz einer bislang unbekannten Periode zu verifizieren.

ANWENDUNGSBEREICH DER PERIODENKORREKTUR-VERFAHREN

Die linear-nichtlineare Rhythmometrie ist nahezu uneingeschränkt auf multiple Rhythmen (mehrere rhythmische Komponenten) anwendbar. Der Einsatz des Residuen-Korrelations-Verfahrens ist auf das Single Cosinor-Modell begrenzt.

Eine Verallgemeinerung des chronobiologischen Fensters auf multiple Rhythmen ist möglich, aber aufwendig, da jede weitere rhythmische Komponente die Anzahl der notwendigen Abtast-Punkte potenziert. (m für eine Komponente, m^2 für zwei Komponenten, etc.) Für die Perioden-Korrektur in den Intervallen des Serienschnitts ist das in § 3.3 angegebene Akrophasendifferenz-Verfahren am günstigsten.

3.2 Lineare Populations-Rhythmometrie

Die bisher behandelten linearen Verfahren zur Analyse biologischer Rhythmen sind auf Individuen und homogene Gruppen von Individuen (HYBRID-DATEN: Die Analyse der Daten sämtlicher Individuen der Gruppe wird in einem gemeinsamen Schritt vollzogen) zugeschnitten. Nun soll gezeigt werden, wie aus individuellen Ergebnissen auch eine inferenzstatistische Beschreibung von Populations-Rhythmen abgeleitet werden kann. Das Datenmaterial für eine solche LINEARE POPULATIONS-RHYTHMOMETRIE ist eine zufällige Auswahl von k Individuen (oder allgemeiner: experimentellen Einheiten) aus einer Population, wobei für jedes Individuum aus dieser Stichprobe vom Umfang k eine zeitabhängige Datenreihe über stets die selbe biologische Variable ermittelt wurde. Es wird angenommen, daß sich auf die individuellen Daten jeweils das gleiche Modell der Form (14), hier mit dem Parametervektor $\underline{\beta}_i = (M_i, (\alpha_i), \beta_i^1, \dots, \beta_i^p, \gamma_i^1, \dots, \gamma_i^p)$ anwenden läßt ($i=1, \dots, k$)*. Das Ziel der Analyse besteht dann darin, Rückschlüsse auf die Populations-Mittelwerte oder Erwartungswerte der Parameter zu ziehen, also auf $\underline{\beta}^* = E(\underline{\beta})$, in Komponentenschreibweise: $(E(M_i), E(\alpha_i), E(\beta_i^1), E(\gamma_i^1), \dots, E(\beta_i^p), E(\gamma_i^p)) = (M^*, (\alpha^*), \beta^{1*}, \gamma^{1*}, \dots, \beta^{p*}, \gamma^{p*})$. Die Populations-Amplitude und -Akrophase der j -ten Rhythmuskomponente sind definiert durch:

$$\beta^{j*} = A^{j*} \cos \bar{\theta}^{j*}, \quad \gamma^{j*} = -A^{j*} \sin \bar{\theta}^{j*}$$

mit reziproker Umrechnung wie im Individualfall (siehe ()). Wurde auf die Individuen das Single Cosinor-Modell angewandt, so heißt das entsprechende Verfahren für die Population POPULATIONS-COSINOR.

Zur Entwicklung brauchbarer Techniken benötigen wir die folgende starke Voraussetzung:

Die Parameter-Vektoren $\underline{\beta}_i$ ($i=1, \dots, k$) sind eine Zufalls-Stichprobe aus einer multivariaten normalen Population mit Mittelwert $\underline{\beta}^*$ und Kovarianzmatrix

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_M^2 & \sigma_{M\alpha^1} & \sigma_{M\beta^1} & \sigma_{M\gamma^1} & \dots \\ \sigma_{\alpha^1} & \sigma_{\alpha^1}^2 & \sigma_{\alpha\beta^1} & \sigma_{\alpha\gamma^1} & \dots \\ \sigma_{\beta^1} & \sigma_{\alpha\beta^1} & \sigma_{\beta^1}^2 & \sigma_{\beta\gamma^1} & \dots \\ \sigma_{\gamma^1} & \sigma_{\alpha\gamma^1} & \sigma_{\beta\gamma^1} & \sigma_{\gamma^1}^2 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}^* \quad \text{(bis zur p-ten Komponente)}$$

*: Beim Modell ohne Trend entfällt der in Klammern angegebene Term.

Für das Cosinor-Modell hat die Kovarianzmatrix also die Gestalt

$$\hat{\Sigma} = \begin{pmatrix} \hat{\sigma}_M^2 & \hat{\sigma}_{M\beta} & \hat{\sigma}_{M\gamma} \\ \hat{\sigma}_{M\beta} & \hat{\sigma}_\beta^2 & \hat{\sigma}_{\beta\gamma} \\ \hat{\sigma}_{M\gamma} & \hat{\sigma}_{\beta\gamma} & \hat{\sigma}_\gamma^2 \end{pmatrix}$$

Außerdem nehmen wir an, daß die Residuen-Varianzen der einzelnen Individuen gleich sind: $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_k^2 = \sigma^2$.

3.2.1 Die Schätzung von Populations-Parametern

Das Rohmaterial für die Schätzung der Populations-Parameter besteht aus den individuellen Parameterschätzern $M_i, (\alpha_i, \beta_i^j, \gamma_i^j, i=1, \dots, k; j=1, \dots, p$, die durch lineare Individual-Rhythmometrie bestimmt werden, und aus dem gemeinsamen Schätzer für die Residuenvarianz $\sigma^2, \hat{\sigma}^2 = \sum_{i=1}^k (n_i - 2p - 1) \hat{\sigma}_i^2 / (N - 2pk - (2)k)^*$.

Wäre $\hat{\Sigma}$ bekannt, so könnte man die Parameter wie folgt schätzen:

$$(52) \quad \begin{aligned} \hat{\underline{\beta}}^* &= \left(\sum_{i=1}^k w_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^k w_i \hat{\underline{\beta}}_i \\ \underline{w}_i &= \left(\hat{\Sigma} + \sigma^2 \underline{C}_i \right)^{-1}, \quad \underline{C}_i = \begin{bmatrix} 1 \\ c_{m1} \end{bmatrix} = \underline{s}_i^{-1} \end{aligned}$$

(Aus Gründen der Platzersparnis wird hier und im folgenden die Matrix-Schreibweise verwandt)

In den meisten Fällen werden für alle Individuen etwa gleich viele Daten nach dem gleichen zeitlichen Schema erhoben, so daß $\underline{C}_1 = \dots = \underline{C}_k$. In diesem Falle sind die Populations-Parameterschätzer jedoch einfach arithmetische Mittelwerte der Individual-Parameterschätzer, also:

$$(53) \quad \hat{\underline{\beta}}^* = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \hat{\underline{\beta}}_i,$$

im Cosinor-Modell also $\hat{M}^* = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \hat{M}_i, \hat{\beta}^* = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \hat{\beta}_i, \hat{\gamma}^* = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \hat{\gamma}_i$

Diese Schätzer sind auch dann geeignet, wenn die Varianzen zwischen den Individuen ($\hat{\sigma}_M^2, (\hat{\sigma}_\alpha^2, \hat{\sigma}_\beta^2, \dots)$) weitaus größer sind als die jeweiligen individuellen Residuenvarianzen (geschätzt durch

*: Weiterhin werden Formelteile, die beim Modell ohne Trend entfallen, in Klammern angegeben, wie hier die (2).

$c_{11}^1 \hat{\sigma}^2$, $c_{22}^1 \hat{\sigma}^2$, etc.). Sind auf der anderen Seite die Populations-Varianzen wesentlich kleiner als die zu den individuellen Parameterschätzern gehörigen Varianzen, so vereinfacht sich (52) approximativ zu

$$(54) \quad \hat{\underline{\beta}}^* = \left(\sum_{i=1}^k \underline{S}_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^k \underline{S}_i \hat{\underline{\beta}}_i .$$

Da im Regelfall bei der Analyse von Populations-Rhythmen die Individuen der Stichprobe gleichen Versuchsbedingungen unterworfen sind, bedeuten die folgenden beiden Annahmen keine gravierende Einschränkung bei der Planung der Versuchsdurchführung:

- 1) Für jedes Individuum werden etwa gleich viele Daten erhoben.
- 2) Die Zeitstruktur der Messungen ist annähernd die gleiche für alle Individuen (dies impliziert $\underline{C}_1 = \dots = \underline{C}_k = \underline{C}$).

In diesem Fall sind, wie oben schon erwähnt, die Populationsparameter als arithmetische Mittel der linearen Individual-Parameter zu berechnen. Populations-Amplitude und -Akrophase können dann aus den Beziehungen

$$(55) \quad \hat{\underline{\beta}}^{j*} = \hat{A}^{j*} \cos \hat{\Phi}^{j*} \quad ; \quad \hat{\gamma}^{j*} = -\hat{A}^{j*} \sin \hat{\Phi}^{j*}$$

analog wie bei der linearen Individual-Rhythmometrie bestimmt werden.

3.2.2 Konfidenzbereiche für Populations-Parameter

Die in 3.2.1 behandelte Methodik zur Berechnung von Punktschätzern für die Populations-Parameter ist in erster Linie numerischer Natur. Der Schlüssel zu einer inferenzstatistischen Betrachtung liegt in Bedingungen 1) und 2) , zusammen mit den Annahmen, daß die Parameter der Individuen normalverteilt sind und daß die Residuen der Individual-Schätzungen die Bedingungen (17) erfüllen. Dann können nämlich die Schätzer-Vektoren $\hat{\underline{\beta}}_i$ als Stichprobe aus einer multivariaten Normalverteilung mit Erwartungswert $\underline{\beta}^*$ und Kovarianzmatrix $\underline{\Sigma}^* = \underline{\Sigma} + \sigma^2 \underline{C}$ betrachtet werden ($\underline{\Sigma}^*$ übernimmt in (52) die Rolle der $\underline{W}_i$, $i=1, \dots, k$).

Für unsere Zwecke ist die folgende Partition von $\underline{\hat{Z}}^*$ sinnvoll:

$$(56) \quad \underline{\hat{Z}}^* = \begin{bmatrix} \sigma_M^2 & & & \\ & \sigma_\alpha^2 & * & \\ & \underline{\hat{Z}}_1^* & \ddots & \\ * & & & \underline{\hat{Z}}_k^* \end{bmatrix} \quad \underline{\hat{Z}}_j^* = \begin{bmatrix} \sigma_{\beta^j}^2 & \sigma_{\beta^j \gamma^j} \\ \sigma_{\beta^j \gamma^j} & \sigma_{\gamma^j}^2 \end{bmatrix}$$

Die Schätzer für die Elemente von $\underline{\hat{Z}}^*$ werden in der üblichen Weise als Varianzen und Kovarianzen berechnet, z.B.:

$$\hat{\sigma}_M^2 = \sum_{i=1}^k (\hat{M}_i - \hat{M}^*)^2 / (k-1)$$

$$\hat{\sigma}_{\beta^j}^2 = \sum_{i=1}^k (\hat{\beta}_i^j - \hat{\beta}^{j*})^2 / (k-1)$$

$$\hat{\sigma}_{\beta^j \gamma^j} = \sum_{i=1}^k (\hat{\beta}_i^j - \hat{\beta}^{j*}) (\hat{\gamma}_i^j - \hat{\gamma}^{j*}) / (k-1)$$

ein Konfidenzintervall für den Populations-Mesor ist durch

$$(57) \quad M^* = \hat{M}^* \pm t_{1-\alpha/2}(k-1) \hat{\sigma}_M / \sqrt{k} \quad (!)$$

gegeben. Ferner kann mittels $\underline{\hat{Z}}_j^*$ (siehe (56)) für jede Rhythmuskomponente eine Konfidenz-Ellipse für Amplitude-Akrophase berechnet werden. Aus der Theorie der multivariaten Analyse ist bekannt, daß (vgl. ANDERSON², Cor. 5.2.1)

$$\frac{k(k-2)}{2(k-1)} (\hat{\beta}^{j*} - \hat{\beta}^{j*}, \hat{\gamma}^{j*} - \hat{\gamma}^{j*}) (\underline{\hat{Z}}_j^*)^{-1} \begin{pmatrix} \hat{\beta}^{j*} - \hat{\beta}^{j*} \\ \hat{\gamma}^{j*} - \hat{\gamma}^{j*} \end{pmatrix}$$

eine $F(2, k-2)$ - Verteilung hat (!).

Daraus ergibt sich eine Konfidenzellipse für die j-te Rhythmuskomponente:

$$(58) \quad (\hat{\beta}^{j*} - \hat{\beta}^{j*}, \hat{\gamma}^{j*} - \hat{\gamma}^{j*}) (\underline{\hat{Z}}_j^*)^{-1} \begin{pmatrix} \hat{\beta}^{j*} - \hat{\beta}^{j*} \\ \hat{\gamma}^{j*} - \hat{\gamma}^{j*} \end{pmatrix} \leq \frac{2(k-1)}{k(k-2)} F_{1-\alpha}(2, k-2)$$

Die Ellipsenform hängt dabei nicht von den Individual-Stichprobenplänen ab und kann daher selbst dann, wenn für alle Individuen der balancierte Fall vorliegt, stark von der Kreisgestalt

(!): Beachte: Die Anzahl der Freiheitsgrade hängt nicht von der Anzahl der Parameter des Modells ab!

abweichen. Der Null-Amplituden-Test für einen Populations-Rhythmus wird analog zum Individual-Verfahren unter Verwendung von (58) ausgeführt. Wir lehnen die Hypothese $H_0: \beta^{j*} = \gamma^{j*} = 0$ ab, wenn die Ungleichung (58) für $\beta^{j*} = \gamma^{j*} = 0$ nicht erfüllt ist, also wenn die Konfidenzellipse das Wertepaar $(0,0)$ einschließt.

Ist eine Populations-Amplitude signifikant von Null verschieden, so können Konfidenzschranken für ω^{j*} separat angegeben werden. Diese Schranken sind definiert durch

$$(59) \quad \omega^{j*} = \hat{\omega}^{j*} \pm \tan^{-1} \left(\frac{c_{23}^{j*} t^2 \pm t \sqrt{c_{33}^{j*} \sqrt{(\hat{A}^{j*})^2 - (c_{22}^{j*} c_{23}^{j*} - (c_{23}^{j*})^2) t^2 / c_{33}^{j*}}}}{(\hat{A}^{j*})^2 - c_{22}^{j*} t^2} \right)$$

wobei

$$\begin{aligned} c_{22}^{j*} &= (\hat{\sigma}_{\beta_i}^2 (\hat{\beta}^{j*})^2 + 2 \hat{\sigma}_{\beta_i \gamma_j} \hat{\beta}^{j*} \hat{\gamma}^{j*} + \hat{\sigma}_{\gamma_j}^2 (\hat{\gamma}^{j*})^2) / (k (\hat{A}^{j*})^2) \\ c_{23}^{j*} &= (- (\hat{\sigma}_{\beta_i}^2 - \hat{\sigma}_{\gamma_j}^2) (\hat{\beta}^{j*} \hat{\gamma}^{j*}) + \hat{\sigma}_{\beta_i \gamma_j} ((\hat{\beta}^{j*})^2 - (\hat{\gamma}^{j*})^2)) / (k (\hat{A}^{j*})^2) \\ c_{33}^{j*} &= (\hat{\sigma}_{\beta}^2 (\hat{\gamma}^{j*})^2 - 2 \hat{\sigma}_{\beta_i \gamma_j} \hat{\beta}^{j*} \hat{\gamma}^{j*} + \hat{\sigma}_{\gamma_j}^2 (\hat{\beta}^{j*})^2) / (k (\hat{A}^{j*})^2) \end{aligned}$$

Von den jeweils für "+" sowie "-" möglichen zwei Werten von $\tan^{-1}$ muß stets der ausgewählt werden, der in (59) einen Wert ω^{j*} liefert, welcher die Ungleichung

$$(c_{33}^{j*} \hat{\beta}^{j*} + c_{23}^{j*} \hat{\gamma}^{j*}) \cos \omega^{j*} + (c_{23}^{j*} \hat{\beta}^{j*} + c_{22}^{j*} \hat{\gamma}^{j*}) \sin \omega^{j*} > 0$$

erfüllt (siehe auch BINGHAM und ARBOGAST²⁴).

Ein approximatives separates Konfidenzintervall für die Amplitude der j-ten Rhythmuskomponente in der Population ist bestimmt durch

$$(60) \quad A^{j*} = \hat{A}^{j*} \pm t_{1-\alpha/2} (k-1) \sqrt{c_{22}^{j*}}$$

Die Berechnung der linearen Populations-Parameter $((\hat{\beta}^{j*}, \hat{\gamma}^{j*})$ - Paare) als vektorielle Mittelwerte der ertsprechenden individuellen Parameter-Paare sowie die Bedeutung der Konfidenz-Ellipsen als Niveau-Ebene einer bivariaten Normalverteilung (der Verteilung des Schätzerpaares $(\hat{\beta}^{j*}, \hat{\gamma}^{j*})$) sind in Abbildung (17) illustriert. Dabei wurde der Index der Rhythmus-Komponente weggelassen.

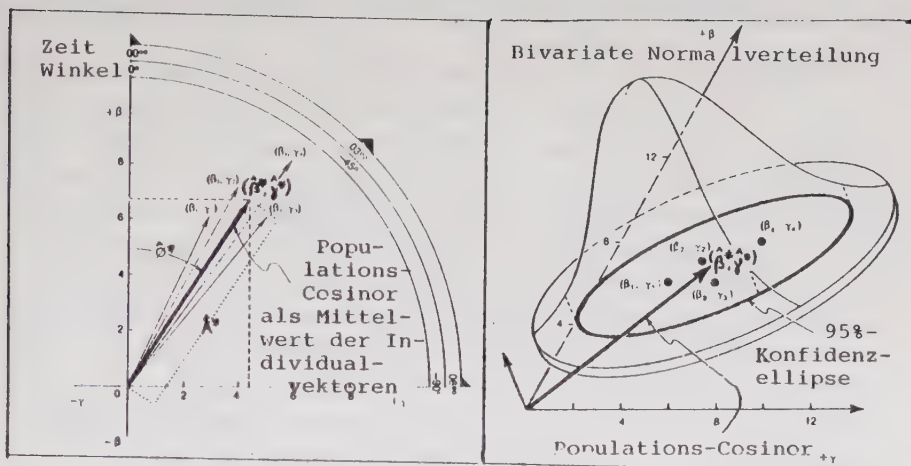


Abbildung 17 :

Illustration des Populations-Cosinor-Verfahrens

- a) Berechnung des Schätzerpaares $(\hat{\beta}^{\mathbf{x}}, \hat{\gamma}^{\mathbf{x}})$ für die Population durch Mittelung der individuellen Schätzerpaare $(\hat{\beta}_i, \hat{\gamma}_i)$. Die Wertepaare sind als Vektoren dargestellt.
- b) Darstellung der bivariaten Normalverteilung des Schätzerpaares $(\hat{\beta}^{\mathbf{x}}, \hat{\gamma}^{\mathbf{x}})$ (lineare Populations-Parameter). Eine 95%-Konfidenzellipse ist als Projektion der Schnittfläche einer zur (β, γ) - Grundebene parallelen Ebene mit der Glockenform der Verteilungsdichte-Funktion eingezeichnet.

3.2.3 Vergleichstests für Populations-Parameter

Wie schon zuvor bei der linearen Individual-Rhythmometrie besteht auch bei der Populations-Rhythmometrie ein Bedarf für Vergleichstests zwischen den Parametern verschiedener Populationen. Unter der Normalverteilungs-Annahme reduziert sich das Problem auf Vergleichstests zwischen Mittelvektoren verschiedener multivariat normalverteilter Populationen und kann stark vereinfacht werden durch die Annahme gleicher Populations-Kovarianzmatritzen: $\Sigma_1^* = \dots = \Sigma_m^* = \Sigma^*$. Die zu testenden Hypothesen sind wieder die gleichen wie im Individualfall, also $H_1, \dots, H_5$ als Null-Hypothesen und die allgemeine Hypothese H_6 als Alternative, diesmal bezogen auf die Populations-Parameter. Die entsprechenden Tests und die erforderlichen Berechnungen sind in den folgenden Testtafeln zusammengefaßt.

Dabei wird zwischen den linearen Hypothesen H_1 und H_4 sowie den nichtlinearen Hypothesen H_2 und H_3 unterschieden (Tafel 3 a bzw. b). Die Hypothese H_5 ist nur für den Fall $m=2$ behandelt (siehe Tafel 4). Für diesen Fall sind in Tafel 4 auch modifizierte Tests von H_1 und H_4 angegeben, die eine Gleichheit der Kovarianzmatritzen als Voraussetzung nicht benötigen.

Tafel 3a: F-Statistiken zum Testen von H_1 und H_4 im Populations-Cosinor-Modell. Die Tests können auch in Modellen mit mehreren Rhythmus-Komponenten durchgeführt werden (Test von H_4 einzeln für jede Frequenz ist möglich). Voraussetzung für die Tests ist die Gleichheit der Kovarianzmatritzen innerhalb der Populationen.

Tafel 3b: Approximative F-Statistiken zum Testen der Hypothesen H_2 und H_3 im Populations-Cosinor-Modell (siehe auch Bemerkungen und Definitionen zu Tafel a). Der Test von H_2 ist nicht anwendbar, wenn die Populations-Akrophasen stark voneinander differieren.

Tafel 3 a)

Hypothese	F - Statistik	krit. Wert
H_1	$\frac{\hat{\tau}_M^2}{(m-1) \hat{\sigma}_M^2}$	$F_{1-\alpha}(m-1, K-m)$
H_4	$\frac{K-m-1}{m-1} (\sqrt{D} - 1)$	$F_{1-\alpha}(2m-2, 2K-2m-2)$
$\hat{\tau}_M^2 = \sum_{j=1}^m k_j (\hat{M}_j^* - \bar{\hat{M}})^2 \quad \left \quad D = \det(I_2 + (K-m)^{-1} (\hat{X}_1^*)^{-1} \hat{T}_1^*) \right \quad K = \sum_{j=1}^m k_j$		

Kovarianzmatrizen

innerhalb der Populationen	zwischen den Populationen
$\hat{\Sigma}^* = \begin{pmatrix} \hat{\sigma}_{H_1}^2 & \hat{\sigma}_{H_1 H_2} & \hat{\sigma}_{H_1 H_3} \\ \hat{\sigma}_{H_2 H_1} & \hat{\sigma}_{H_2}^2 & \hat{\sigma}_{H_2 H_3} \\ \hat{\sigma}_{H_3 H_1} & \hat{\sigma}_{H_3 H_2} & \hat{\sigma}_{H_3}^2 \end{pmatrix} \cdot \hat{X}_1^*$ $= \sum_{j=1}^m (k_j - 1) \hat{\Sigma}_j^* / (K-m)$	$\hat{T}^* = \begin{pmatrix} \hat{\tau}_M^2 & \hat{\tau}_{M H_2} & \hat{\tau}_{M H_3} \\ \hat{\tau}_{H_2 M} & \hat{\tau}_{H_2}^2 & \hat{\tau}_{H_2 H_3} \\ \hat{\tau}_{H_3 M} & \hat{\tau}_{H_3 H_2} & \hat{\tau}_{H_3}^2 \end{pmatrix} \quad \dots \quad \hat{T}_1^*$ $\hat{\tau}_M^2 = \sum k_j (\hat{M}_j^* - \bar{\hat{M}})^2, \quad \bar{\hat{M}} = \frac{1}{K} \sum k_j \hat{M}_j^*$ $\hat{\tau}_{MB}^2 = \sum k_j (\hat{M}_j^* - \bar{\hat{M}}) (\hat{\beta}_j^* - \bar{\beta}^*), \quad \text{etc.}$

Tafel 3 b)

Hypothese	F - Statistik (approx.)	krit. Wert
H_2	$\frac{(\sum k_j (\hat{A}_j - \hat{A}^*)^2) / (m-1)}{\hat{\sigma}_B^2 \cos^2 \hat{\vartheta}^* - 2 \hat{\sigma}_{B\gamma} \cos \hat{\vartheta}^* \sin \hat{\vartheta}^* + \hat{\tau}_\gamma^2 \sin^2 \hat{\vartheta}^*}$	$F_{1-\alpha}(m-1, K-m)$
H_3	$\frac{(\sum k_j \hat{A}_j^2 \sin^2 (\hat{\vartheta}_j^* - \tilde{\vartheta}^*)) / (m-1)}{\hat{\sigma}_B^2 \sin^2 \tilde{\vartheta}^* + 2 \hat{\sigma}_{B\gamma} \cos \tilde{\vartheta}^* \sin \tilde{\vartheta}^* + \hat{\tau}_\gamma^2 \cos^2 \tilde{\vartheta}^*}$	$F_{1-\alpha}(m-1, K-m)$
$\tilde{\vartheta}^*$ definiert durch: $\tan 2\tilde{\vartheta}^* = \frac{\sum_{j=1}^m k_j \hat{A}_j^2 \sin 2\hat{\vartheta}_j^*}{\sum_{j=1}^m k_j \hat{A}_j^2 \cos 2\hat{\vartheta}_j^*}, \quad \text{wobei}$ $= \frac{\pi}{2} < 2\tilde{\vartheta}^* \leq \frac{\pi}{2}, \quad \text{falls Nenner positiv, } \frac{\pi}{2} < 2\tilde{\vartheta}^* < \frac{3\pi}{2} \quad \text{sonst.}$		

Hypothese	t - Statistik	krit. Wert
$H_1: M_1^* = M_2^*$	$\frac{ \hat{M}_1 - \hat{M}_2 }{\left(\sum_{m=1}^2 \frac{k_m}{\hat{M}_{mi}^*} \right)^2 / (k_1 + k_2 - 2)} \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right)$	$t_{1-\alpha}(k_1 + k_2 - 2)$
Hypothese	F - Statistik	krit. Wert
$H_4: A_1^* = A_2^*, \quad \rho_1^* = \rho_2^*$	$\frac{k_1 + k_2 - 3}{2(k_1 + k_2 - 2)^2} \cdot \frac{k_1 k_2 (k_1 + k_2 - 2) (\hat{\beta}_1^* - \hat{\beta}_2^*)^2 \hat{\sigma}_y^2 - 2(\hat{\beta}_1^* - \hat{\beta}_2^*)(\hat{\gamma}_1^* - \hat{\gamma}_2^*) \hat{\sigma}_y + (\hat{\gamma}_1^* - \hat{\gamma}_2^*)^2 \hat{\sigma}_\beta^2}{k_1 + k_2 \hat{\sigma}_y^2 - \hat{\sigma}_{\beta\gamma}^2}$	$F_{1-\alpha}(2, k_1 + k_2 - 3)$
$H_5: M_1^* = M_2^*, \quad A_1^* = A_2^*, \quad \rho_1^* = \rho_2^*$	$\frac{k_1 + k_2 - 4}{3(k_1 + k_2 - 2)^2} \cdot \frac{k_1 k_2 (k_1 + k_2 - 2)}{k_1 + k_2} \cdot \frac{\sum_{i=1}^{k_1+k_2-2} \begin{pmatrix} \hat{M}_1^* - \hat{M}_2^* \\ \hat{\beta}_1^* - \hat{\beta}_2^* \\ \hat{\gamma}_1^* - \hat{\gamma}_2^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{M}_1^* - \hat{M}_2^* \\ \hat{\beta}_1^* - \hat{\beta}_2^* \\ \hat{\gamma}_1^* - \hat{\gamma}_2^* \end{pmatrix}}{\hat{\sigma}_y^2 - \hat{\sigma}_\beta^2}$	$F_{1-\alpha}(3, k_1 + k_2 - 4)$

Tafel 4 : Statistiken zum Testen der Hypothesen H_1, H_4, H_5 im Populations-Cosinor-Modell für $m=2$.
 Siehe auch Tafel 3 a zur Definition verschiedener Ausdrücke.

(Zum besseren Verständnis wurden die Brüche in der Darstellung der F-Statistiken ungekürzt belassen)

3.3 Der chronobiologische Serienschnitt

Die Methode des CHRONOBIOLOGISCHEN SERIENSCHNITTS (HALBERG⁶¹, ARBOGAST^{4,6}) ist nur auf längere Datenreihen anzuwenden. Die zu analysierende Serie sollte zumindest ein Dutzend, besser mehr, Zyklen der betrachteten Periodik umfassen. Der chronobiologische Serienschnitt ist ein äußerst vielseitiges und flexibles Hilfsmittel, wenn es darum geht, Änderungen der Rhythmusparameter aufzudecken, die in der Form plötzlicher Übergänge zwischen stabilen Zuständen oder auch in Gestalt von Modulationen auftreten können. Die Prozedur ermöglicht einen Schritt aus dem "Gefängnis" eines starren linearen Modells, da sie einen ständigen Wechsel von Mesor, Amplitude und Akrophase zuläßt und beschreibt. Mittels einer kleinen Modifikation sind sogar Periodenschwankungen zu erfassen.

Die Idee des Serienschchnitts ergibt sich aus einer speziellen Anwendung des Single Cosinor, die in Abbildung 18 anhand einer simulierten Datenreihe dokumentiert ist: Eine 30 Tage umfassende Serie mit folgenden Eigenschaften wurde erzeugt: Eine 24-Stunden-Komponente wird in Mesor und Amplitude moduliert von Komponenten mit einer Periode von 30 Tagen, die gegeneinander um 180° phasenverschoben sind. Die gesamte Serie ist überlagert von Gauß'schem Rauschen mit einer Standardabweichung von einem Viertel der dienen Amplitude. Die Serie wurde in sechs gleiche Abschnitte von je fünf Tagen Länge unterteilt, und jedes dieser Intervalle wurde einer Analyse durch den Single Cosinor unterzogen. Die Amplituden-bzw. Mesor-Modulation wird aus den Histogrammen, im Cosinor-Plot in Abbildung 18 rechts dargestellt, ersichtlich. Eine Verallgemeinerung dieser Anwendung, verbunden mit einer modifizierten graphischen Darstellung der Ergebnisse, führt dann zum Serienschchnitt.

Die Serienschchnitt-Analyse läuft nach folgendem Prinzip ab: Zunächst wird die gesamte Datenreihe in n möglicherweise überlappende Intervalle $I_1, \dots, I_n$ von konstanter Länge (die oft ein ganzzahliges Vielfaches der angenommenen Periode beträgt) eingeteilt. Eine Cosinus-Funktion mit der angenommenen Frequenz wird in jedem der Intervalle angepaßt. Dann werden die geschätzten Parameter $\hat{M}_1, \hat{A}_1$ und $\hat{\phi}_1$ ($l=1, \dots, n$) gegen die zeitlichen Mittelpunkte der Intervalle aufgetragen und graphisch dargestellt.

Um die grundlegende Idee des Serienschchnitt-Verfahrens noch näher zu vermitteln, wurden in der folgenden Tabelle einige mögliche Resultate und ihre Interpretation zusammengefaßt.

Tabelle 4:

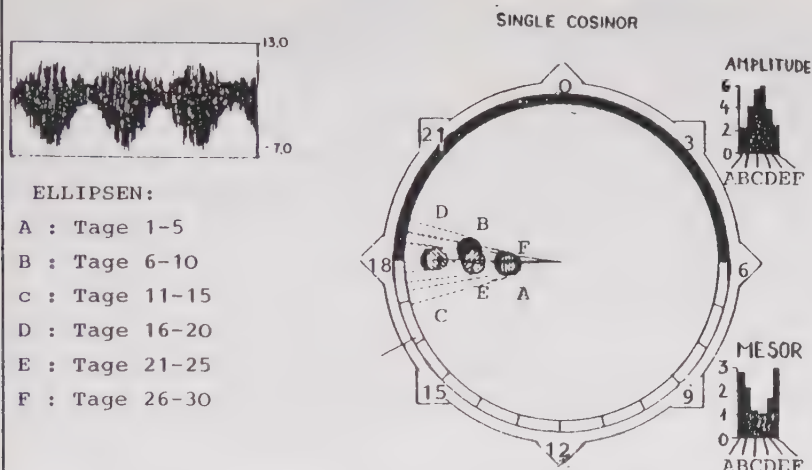
Mögliche Ergebnisse des chronobiologischen Serienschchnitts und Möglichkeiten der Interpretation

Erscheinung im Serienschchnitt-diagramm	Empfohlene Vorgehensweise bzw. Interpretation
Die Mesoren nehmen ständig zu (bzw. ab)	Ein additiver Trend (linear oder polynomial) sollte ins Modell aufgenommen werden.
Der Mesor ändert sich periodisch	Eine Komponente mit tieferer Frequenz sollte additiv ins Modell aufgenommen werden.
Die Amplitude ändert sich merklich	Es liegt eine Amplitudenmodulation mit geringerer Frequenz vor, oder die Daten enthalten einen additiven periodischen Term mit Frequenz nahe . Möglicherweise fluktuiert auch die Frequenz.
Die Akrophasen nehmen annähernd linear zu (bzw. ab) Die Akrophase ändert sich periodisch	Die angenommene Periode ist zu lang (bzw. zu kurz) Es liegt eine Akrophasen- oder Frequenzmodulation durch eine Periode mit geringerer Frequenz oder periodische Fluktuationen in Wellenform vor.
Die p-Werte im Null-Amplituden-Test sind starken Änderungen unterworfen	Es liegt eine Veränderung der Anpassungs-Qualität vor, möglicherweise bedingt durch wechselnde Form oder Amplitude der periodischen Kurve oder Fluktuationen der Varianz

Die aus dem Serienschchnitt-Diagramm gewonnene Information ist vor allem deskriptiver Natur (makroskopische Betrachtung), wenn auch der Weg dorthin einen analytischen Schritt (mikroskopische Betrachtung), nämlich die wiederholte Anwendung des Single Cosinor, beinhaltet. Der makroskopische Teil kann allerdings durch eine mikroskopische Analyse ergänzt werden, die auf einer zweiten Stufe der Parameterschätzung beruht. Ich werde darauf in Kapitel II, §3 näher eingehen.

Abbildung 18:

Künstlich erzeugte doppelt modulierte Datenreihe und ihre abschnittsweise Analyse durch mehrfache Anwendung des Single Cosinor - eine Vorstufe zum chronobiologischen Serienschnitt.



Im Akrophasen-Diagramm muß dabei eventuell zur Vermeidung großer Sprünge, die die Darstellung unübersichtlich machen würden, ein Vielfaches von 2π (360°) von Fall zu Fall addiert oder subtrahiert werden. Eine Möglichkeit, die Parameterserien graphisch darzustellen, ist in Abbildung 19 gezeigt. Es wurde die gleiche Datenreihe wie in Abbildung 18 analysiert.

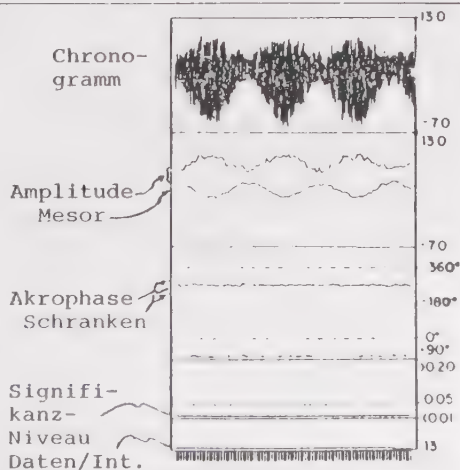
Abbildung 19:

Serienschnitt-Analyse der gleichen Datenreihe wie in Abb. 18 .

Periode: 24 Stunden

Analyse-Intervall: 24 Std.

jeweils um 24 Std. verschoben.



Jetzt will ich noch auf einige Modell-Erweiterungen eingehen, die den Anwendungsbereich des chronobiologischen Serienschchnitts nicht unbeträchtlich verbreitern.

3.3.1 Maßnahmen zur Verbesserung der Anpassung in den Intervallen

Im Falle substantieller Mesor-Änderungen kann die Approximation der Daten in den einzelnen Intervallen verbessert werden, indem ein linearer (eventuell auch ein quadratischer) Trend-Term in das Cosinor-Modell aufgenommen wird (siehe dazu auch Abbildung 20a), wodurch der Modulationseffekt innerhalb der Intervalle eine Berücksichtigung erfährt.

Falls die Amplitudenmodulation große Ausmaße annimmt, kann die Anpassung innerhalb der einzelnen Intervalle dadurch verbessert werden, daß man die konstante Amplitude im Single Cosinor-Modell durch einen linear (oder quadratisch) zeitabhängigen Term ersetzt (siehe Abbildung 20b).

Die Absicht hinter beiden Modifikationen ist eine Korrektur hinsichtlich möglicherweise drastischer Abweichungen von der Sinusform innerhalb der Intervalle, da eine Modulation die Kurvenform unter Umständen merklich verzerrt.

Der Mesor-Trend ist eine unproblematische Erweiterung des Cosinor-Modells, da das Modell auch mit Trend linear bleibt. Der Amplituden-Trend hingegen ist problematischer. Einige der damit verbundenen Schwierigkeiten sollen hier anhand der Diskussion eines Modells erläutert werden, das beide Korrektur-Erweiterungen enthält:

$$(61) \quad y(t) = M + \alpha(t-t_0) + (A + \xi(t-t_0))\cos(\omega t + \phi) + e_t$$

wobei t_0 der zeitliche Mittelpunkt des gerade betrachteten Intervalls ist. Das Modell ist nichtlinear in seinen Parametern, kann allerdings linearisiert werden:

$$(62) \quad y(t) = M + \alpha \tilde{t} + \beta x(t) + \gamma z(t) + \delta u(t) + \epsilon v(t) + e_t$$

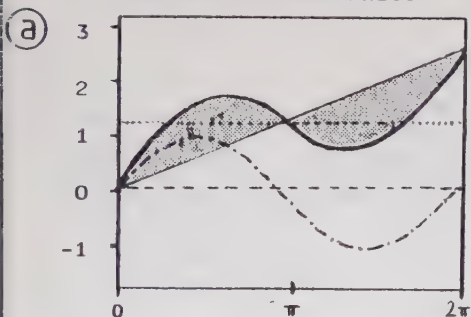
$$\text{wobei } \beta = A \cos \phi, \quad x(t) = \cos \omega t$$

$$\gamma = -A \sin \phi, \quad z(t) = \sin \omega t \quad \tilde{t} = t - t_0$$

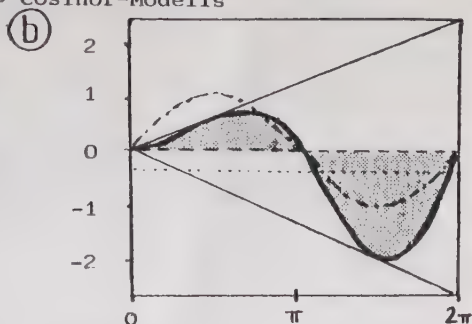
$$\delta = \xi \cos \phi, \quad u(t) = t x(t)$$

$$\epsilon = -\xi \sin \phi, \quad v(t) = t z(t)$$

Abbildung 20 : Erweiterungen des Cosinor-Modells für den Serienschnitt



Cosinus mit Mesor-Trend



Cosinus mit Amplituden-Trend

Wir stellen allerdings fest, daß das Modell (62) sechs Parameter anstelle der fünf Parameter des nichtlinearen Modells enthält. Tatsächlich gilt: $\gamma/\beta = \epsilon/\delta = -\tan\theta$. Das heißt, die Kleinstquadratschätzer der linearen Parameter liefern keine eindeutige Schätzung der Akrophase θ . Zwar erhalten wir eindeutige Schätzer $\hat{\lambda} = \sqrt{\hat{\beta}^2 + \hat{\gamma}^2}$ und $\hat{\xi} = \sqrt{\hat{\delta}^2 + \hat{\epsilon}^2}$ für λ und ξ , aber zwei verschiedene Schätzer $\hat{\tan\theta} = -\hat{\gamma}/\hat{\beta}$ und $\hat{\tan\theta}' = -\hat{\epsilon}/\hat{\delta}$ für $\tan\theta$.

Je genauer die grundlegenden Modell-Voraussetzungen (Cosinus-Funktion mit linearem Trend in Mesor und Amplitude) erfüllt sind, desto näher werden die Schätzer für $\tan\theta$ beieinander liegen. Das Modell ist auf jeden Fall weniger robust gegen Abweichungen von der Modell-Annahme als der Single Cosinor und sollte nicht benutzt werden, wenn die beiden Schätzer für $\tan\theta$ zu sehr differieren, ein Kriterium, das eine deskriptive Möglichkeit zur Überprüfung der Modell-Voraussetzungen liefert.

Die Frage, ob man in (62) vom vollen Rang ausgehen kann, ist ebenfalls nicht so leicht zu beantworten wie für das unmodifizierte lineare Modell. Zumeist sind jedoch die Funktionen 1 , $\tilde{t}$, $x(t)$, $u(t)$, und $v(t)$ linear unabhängig, was auf vollen Rang schließen läßt. Definiert man

$$(63) \quad \underline{X} = \begin{pmatrix} 1 & \tilde{t}_1 & x_1 & z_1 & u_1 & v_1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & \tilde{t}_N & x_N & z_N & u_N & v_N \end{pmatrix}, \quad \underline{S} = \underline{X}^T \cdot \underline{X}, \quad \underline{b} = \begin{pmatrix} M \\ \alpha \\ \beta \\ \gamma \\ \delta \\ \epsilon \end{pmatrix}$$

analog wie im allgemeinen linearen Modell, so erhält man

$$(64) \quad \hat{\underline{b}} = \underline{s}^{-1} \underline{x}^T \underline{y} \quad (\text{siehe (21)})$$

und

$$(65) \quad \hat{\underline{f}}_{\underline{b}} = \hat{\sigma}^2 \underline{s}^{-1} = \hat{\sigma}^2 \underline{c}$$

Die im folgenden dargestellten Serienschritte beruhen, soweit nicht anders erwähnt, stets auf einem Modell mit Mesor-Trend und ohne Amplituden-Trend, in dem das Problem der Überparametrisierung nicht auftritt.

3.3.2 Flexible Perioden-Korrektur

Eine zweite weiterführende Modifikation des Serienschritts dient ebenfalls der Verbesserten Anpassung innerhalb der Intervalle und einer größeren Verlässlichkeit der Parameter-Schätzer.

Falls eine Rhythmik mit veränderlicher Periode vermutet wird, wie dies beispielsweise bei der zirkaduohoranen Komponente im Elektroenzephalogramm angebracht ist, oder falls man die zu betrachtende Periode nicht exakt kennt, kann die Information des Akrophasen-Diagramms im Serienschritt zu einer flexiblen Angleichung der Periode benutzt werden. Wie wir in § 2 gesehen haben, kann eine unangebrachte Annahme über die Periode zu falschen Parameterschätzungen führen (siehe Abbildung 15). Wie sich dies im Akrophasendiagramm äußert, wurde schon in Tabelle 4 erwähnt: Es treten Differenzen zwischen den Akrophasenschätzern benachbarter Intervalle auf. Um Abhilfe zu schaffen, müssen zunächst diese Akrophasenunterschiede geschätzt werden. Um Irrtümer zu vermeiden, die durch einen zu starken Einfluß der Rausch-Komponente entstehen könnten, empfiehlt es sich, dazu nicht die rohen Akrophasen-Differenzen zu verwenden, sondern zuvor das Akrophasen-Diagramm zu glätten. Dies kann mittels linearer Splines in der folgenden Weise geschehen:

Zunächst werden jeweils aus drei (bei langsamer, linearer Akrophasen-Änderung eventuell auch mehr) benachbarten Werten des Akrophasen-Diagramms Regressionsgeraden berechnet, wobei eine Gewichtung nach den p-Werten (Signifikanzniveau des Null-Amplituden-Tests) in den jeweiligen Intervallen ratsam ist.

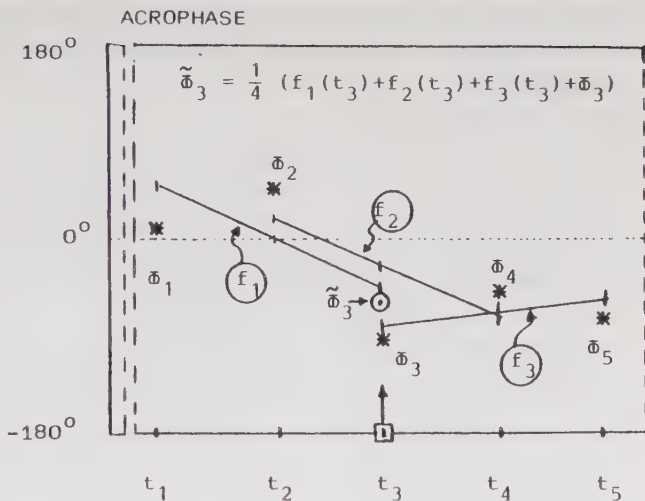
Die Werte $\tilde{\alpha}_1$ der geglätteten Akrophasen-Serien ergeben sich dann jeweils als Mittel aus dem ursprünglichen Wert (dem somit das größte Gewicht zufällt) und den entsprechenden Werten auf allen Geraden, an deren Berechnung er beteiligt war. Die Prozedur

ist in Abbildung 21 graphisch verdeutlicht.

Abbildung 21:

Ausschnitt aus
einem Akropha-
sendiagramm:
Berechnung eines
Wertes der ge-
glätteten Kurve
($\odot$) aus den
ursprünglichen
Werten ($\ast$).

(Zur Vereinfachung wurde hier keine Gewichtung nach p-Werten vorgenommen.)



Mittels $\Delta \tilde{\Phi}_1 = \tilde{\Phi}_1 - \tilde{\Phi}_{1-1}$ wird dann die Periode im 1-ten Intervall wie folgt bestimmt:

Sei τ_0 die ursprüngliche Periode, Δt die Differenz zwischen den Anfangspunkten aufeinanderfolgender Intervalle. Dann gilt für die Periode im l -ten Intervall, τ_l :

$$(66) \quad \tau_1 = \frac{\tau_0}{1 + \tau_0 \cdot \Delta \tilde{\theta}_1 / 2\pi \Delta t} \quad (-\pi \leq \Delta \tilde{\theta}_1 \leq \pi)$$

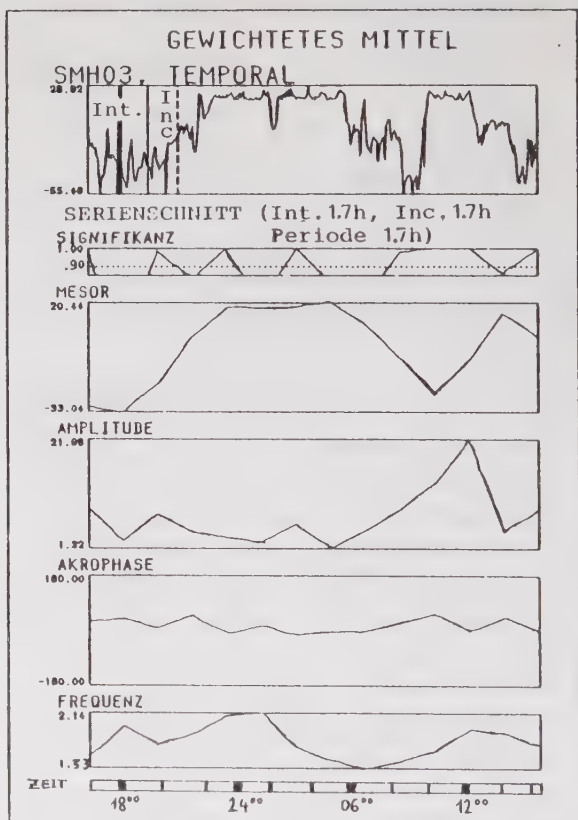
Das angegebene Korrekturverfahren liefert die zuverlässigsten Ergebnisse, wenn die Länge der Analyse-Intervalle eine bis maximal zwei der ursprünglich angenommenen Perioden τ_0 umfaßt. Für längere Analyse-Abschnitte, insbesondere ab 6 Periodenlängen aufwärts, ist eine Periodenkorrektur innerhalb der Intervalle mit der in 3.2.4 angegebenen Methode eher ratsam.

Im Anschluß an die Perioden-Korrektur wird der Serienschchnitt mit dem neuen Perioden wiederholt. Das Ergebnis-Diagramm wird um einen Perioden-Plot erweitert; falls die Korrektur erfolgreich war, ist der endgültige Akrophasen-Plot mehr oder weniger konstant: Die ursprünglichen Akrophasen-Differenzen werden dann vollständig durch die Perioden-Änderungen aufgefangen.

Das entwickelte Serienschchnitt-Programm vereinigt alle aufgeführten Schritte in sich und liefert das endgültige Ergebnis, wobei zwischen den beiden erwähnten Verfahren der Perioden-Korrektur gewählt werden kann; die Periodenangleichung kann auch ausgeschlossen werden. Die Funktionsweise des Programms ist in Abbildung 22 anhand einer EEG-Datenserie über 24 Stunden demonstriert.

Abbildung 22:

Serienschchnitt-Analyse mit flexibler Perioden-Korrektur an einer 24-Stunden-Serie über eine EEG-Variable, die die relative Häufigkeit tiefer im Verhältnis zu hohen Frequenzen im EEG angibt (Die Konstruktion der Variablen ist in Kap. II erklärt). Temporal-Kanal eines 20 Monate alten, untherapierten Kindes mit normalem EEG. Intervall (Int.), Inkrement (Inc.) und Periode im Serienschchnitt: 1.7 Std. Periodenkorrektur an Akrophasendifferenzen. Der Akrophasen-Plot nach Korrektur ist relativ konstant. Die aktuellen Zirkaduohoran-Perioden sind im unteren Diagramm ("Frequenz") dargestellt.



3.4 CHRONODESMEN: Konfidenz- Prädiktions- und Toleranzbänder

Die Einführung von Intervallschätzern zur Ableitung zeitspezifischer Normalbereiche (CHRONODESMEN) ist ein wesentliches Instrument der Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis. Ein einfacher und informativer Weg, von den - leider weitgehend üblichen - statischen (ohne Berücksichtigung einer Zeitstruktur ermittelten) Normintervallen für medizinische Variable (Blutdruck, Temperatur, etc.) zu einer chronobiologischen Betrachtungsweise überzugehen, besteht in der Konstruktion von Intervallschätzern zu jedem Zeitpunkt und der Verbindung ihrer Endpunkte zu einem Konfidenzband um die geschätzte Verlaufskurve (HALBERG ⁶², ARBOGAST ^{4,5,6}).

Vor einer solchen Konstruktion sollte die notwendige Grundvoraussetzung einer Normalverteilung mittels deskriptiver Techniken (z.B. Rankit-Plot) getestet werden. Die Anzahl der Daten sollte außerdem ausreichend groß sein. Von speziellem Interesse sind entweder Intervalle für einzelne Zeitpunkte oder ein Band um eine Regressionskurve. Bis auf zwei Ausnahmen wird im folgenden ausschließlich von Bändern um eine Regressionskurve die Rede sein, die mit Methoden der linearen Rhythmometrie aus den Daten $y_i = y(t_i)$, $i=1, \dots, N$ berechnet wurde.

Wir unterscheiden drei Typen von Referenzbändern:

Mittelwert-Konfidenzbänder, Prädiktions-Konfidenzbänder und Toleranzbänder.

- a) MITTELWERT-KONFIDENZBÄNDER werden konstruiert, indem man die Endpunkte von Konfidenzbändern für die Erwartungswerte der Signalkurve $f(t)$ zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb oder außerhalb des Meßzeitraumes miteinander verbindet. Diese Intervalle schließen jedes für sich den wahren Mittelwert $Y(t)$ (Wert auf der Signalkurve) zum entsprechenden Zeitpunkt t mit einer vorab festgelegten Konfidenz $1-\alpha$ ein. Die gesamte tatsächliche Signalkurve liegt allerdings nicht mit gleicher Wahrscheinlichkeit innerhalb des so festgelegten Bandes. Breitere Bänder, die die letztere Bedingung erfüllen, können konstruiert werden, indem das zur Berechnung verwendete Fraktile der t -Verteilung (siehe weiter unten) durch $K = k_{F_{1-\alpha}}(k, N-k)$ ersetzt wird, wobei eine Regressionskurve mit k linearen Parametern zugrundegelegt ist (beim Single Cosinor: $k=3$).

b) PRÄDIKTIONSBÄNDER werden in ähnlicher Weise konstruiert, wobei allerdings die Intervalle, deren Endpunkte verbunden werden, Prädiktions-Konfidenzintervalle sind, d.h. zukünftige Beobachtungen zum Zeitpunkt t , $y(t)$, mit Konfidenz $1-\alpha$ einschließen. Wie bei a) gelten diese Schranken für jeden Zeitpunkt einzeln, nicht jedoch für mehrere Zeitpunkte oder gar den gesamten Meßzeitraum zugleich.

Beide Verfahren sind in der Regressionsanalyse bekannt (siehe e.g. DRAPER³⁸). Im Sinne größerer Praxisrelevanz ist allerdings ein feinsinnigeres Konzept des Chronodesms von Vorteil: Das Toleranzband.

c) TOLERANZBÄNDER werden in der nun schon bekannten Weise aus Toleranz-Intervallen konstruiert. Ein Toleranzintervall unterscheidet sich grundlegend von einem Mittelwert-Konfidenzintervall oder einem Prädiktionsintervall. Während sich letztere auf die Wahrscheinlichkeit beziehen, einen einzelnen bzw. eine feste Anzahl von Werten einzuschließen, enthält ein Toleranzintervall mit bestimmter Wahrscheinlichkeit einen festen Prozentsatz einer Population von Werten.

Ein MONODESM ist ein einzelnes Toleranzintervall zu einem festen Zeitpunkt t .

Ein MERODESM ist eine endliche Menge von Monodesmen zu verschiedenen Zeitpunkten t_i .

Ein RHYTHMODESM ist ein Band aus Toleranzintervallen um eine zeitabhängige Regressionsfunktion mit rhythmischen Komponenten. Liegt das Single Cosinor-Modell vor, so bezeichnen wir das Band als COSINORDESM.

Zur Konstruktion aller Referenzbänder benötigt man die Varianz der Signalkurve jeweils zum Zeitpunkt t , $\text{var}(Y(t)) = \sigma^2 V(t)$, deren Berechnung in 3.1.3 schon durchgeführt wurde. Es sei daran erinnert, daß dabei σ^2 die Residuenvarianz darstellt und $V(t)$ mit der in diesem Paragraphen benutzten Nomenklatur berechnet wird als $V(t) = \underline{x}(t) \underline{S}^{-1} \underline{x}(t)^T$ (siehe (45)).

Das nötige Rüstzeug zur Konstruktion von Konfidenz- und Prädiktionsbändern ist nun vorhanden. Die entsprechenden Formeln sind weiter unten in Tabelle 5 festgehalten. Für Toleranzbänder ist noch eine Zusatzüberlegung erforderlich.

Ein Toleranzintervall zum Zeitpunkt t , das einen Anteil p einer Datenpopulation mit Wahrscheinlichkeit $1-\alpha$ einschließt, wird konstruiert, indem man einen Faktor K so bestimmt, daß

$$(67) \quad P(\hat{\mu}_{y|t} - K\hat{\sigma} \leq Y(t) \leq \hat{\mu}_{y|t} + K\hat{\sigma}) > p) = 1-\alpha$$

wobei $\hat{\sigma}$ die geschätzte Standardabweichung der Residuen ist und

$$\hat{\mu}_{y|t} = \begin{cases} \bar{Y}(t) & \text{für Mono- und Merodesmen} \\ Y(t) & \text{für Rhythmodesmen} \end{cases}$$

Man beachte, daß im Falle eines Rhythmodesms $\hat{\mu}_{y|t}$ und damit auch das Toleranzintervall zur Zeit t von allen Daten abhängt, während bei Mono- und Merodesmen nur jeweils die Daten zum Zeitpunkt t (bzw. zu den Zeitpunkten t_i) in die Berechnung eingehen. Die "innere" Wahrscheinlichkeit hängt von der Variation von $Y(t)$ bei festem $\hat{\mu}_{y|t}$ und $\hat{\sigma}$ ab, während die "äußere" Wahrscheinlichkeit sich auf die Variation in $\hat{\mu}_{y|t}$ und $\hat{\sigma}$ bezieht.

In erster Näherung könnte man $K = K_p$ mit $P(|Z| < K_p) = 1-p$ setzen, wobei Z eine standard-normalverteilte Zufallsvariable darstellt.

Ein solcher naiver Ansatz würde allerdings extrem große Stichproben voraussetzen, und selbst für $N = 1000$ kann der so gewonnene Wert noch um etwa 4% vom korrekten Wert K abweichen. Allerdings ist nach WALD-WOLFOWITZ⁴⁰⁹, BOWKER¹⁸ und WALLIS⁴¹⁰ eine wesentlich bessere Approximation gegeben durch:

$$(68) \quad K = K_p (1 + V(t) + V^2(t) \frac{3 - 2K^2}{24}) \sqrt{\frac{f}{\chi^2_{\alpha}(f)}}$$

wobei f für die Anzahl der Freiheitsgrade im Schätzer $\hat{\sigma}^2$ steht (also $f=N-k$ bei einem linearen Regressionsmodell mit k Parametern) und $\chi^2_{\alpha}(f)$ das α -Fraktile der χ^2 -Verteilung mit f Freiheitsgraden ist. K_p ist einer Vertafelung der Standardnormalverteilung zu entnehmen; für gebräuchliche p -Werte mag die folgende Zusammenstellung dienen:

p	K_p
.75	1.150
.90	1.645
.95	1.960
.99	2.576

Der Term $f/\chi^2_{\alpha}(f)$ kann auch durch die äquivalente Größe $F_{1-\alpha}(\infty, f)$ ersetzt werden, die einer Vertafelung der F -Verteilung zu entnehmen ist.

Die zur Berechnung von Konfidenz- Prädiktions- und Toleranz-
 bändern benötigten Formeln sind in Tabelle 5 zusammengestellt.
 Ein Beispiel für ein Rhythmodesm ist in Abbildung 23 gegeben.

	INTERVALL ZUR ZEIT t (I _t)	AUSSAGE
KONFIDENZ- BAND	$\hat{Y}(t) \pm t_{1-\alpha}(N-k) \hat{\sigma} \sqrt{V(t)}$	$P(Y(t) \in I_t) = 1 - \alpha$
PRÄDIKTIONS- BAND	$\hat{Y}(t) \pm t_{1-\alpha}(N-k) \hat{\sigma} \sqrt{1+V(t)}$	$P(y(t) \in I_t) = 1 - \alpha$
TOLERANZ- BAND	$\hat{Y}(t) \pm \sigma K_p(1+\frac{V(t)}{2} + V^2(t) \frac{3-2K_c^2}{24} \sqrt{\frac{f}{\chi^2(f)}})$	$P(P(Y(t) \in I_t) > p) = 1 - \alpha$

Tabelle 5
 Definition der Konfidenz- Prädiktions- und Toleranz-
 intervalle zum Zeitpunkt t, die zur Konstruktion der
 entsprechenden Referenzbänder dienen.
 Y(t) steht für den Wert der "wahren" Signalkurve, y(t)
 für eine einzelne Beobachtung zum Zeitpunkt t.

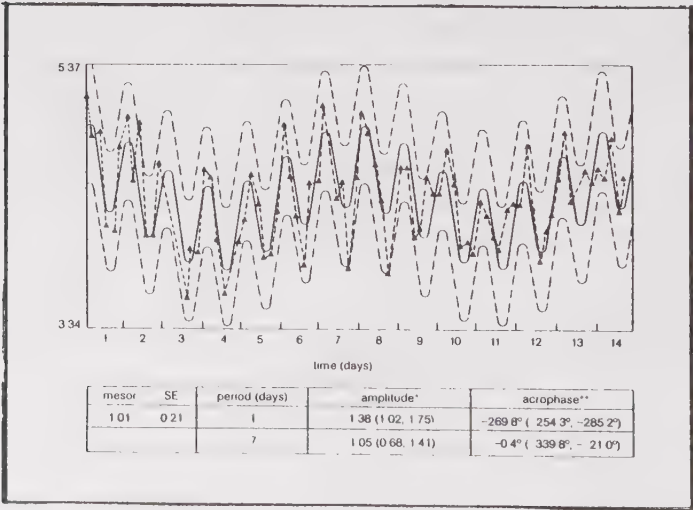


Abbildung 23: Rhythmodesm über eine simulierte Datenreihe mit dianer und zirkaseptaner Komponente (Testreihe von 2 Wochen)

Wie schon zuvor angekündigt, soll nun gezeigt werden, wie mit Hilfe eines Konfidenzbands ein Konfidenzintervall für die Orthophase einer Rhythmik, also den Zeitpunkt des Maximums, berechnet werden kann. Der Schätzer für die Orthophase ist definiert als der Zeitpunkt des Maximums, t_o , der in Formel (14) definierten Regressionskurve. Dieser Zeitpunkt ist im balancierten Fall innerhalb eines Intervalls der Länge τ_o (der längsten Periode im Modell) definiert durch (nicht unbedingt eindeutig!)

$$(69) \quad \frac{d\hat{y}}{dt}(\hat{t}_o) = \omega_o \cdot \sum_{j=1}^p j(-\beta_j z_j(t_o) + \gamma_j x_j(t_o)) = 0$$

$$\hat{y}(\hat{t}_o) = \max \left\{ \hat{y}(t) \mid \frac{d\hat{y}}{dt}(t) = 0 \right\}$$

Die "wahre" Orthophase t_o ist analog definiert:

Nur die Parameter-Schätzer in (69) müssen durch die "wahren" Parameter ersetzt, also alle "^" weggelassen werden.

Zur Berechnung eines Konfidenzintervalls für t_o zum Niveau $1-\alpha$ konstruieren wir zunächst ein $1-\alpha$ - Konfidenzband um die erste Ableitung der Regressionskurve. Im balancierten Fall ist die Varianz der ersten Ableitung zum Zeitpunkt t

$$(70) \quad \text{var}\left(\frac{d\hat{y}}{dt}(t)\right) = \sigma^2 \tilde{V}(t) = \sigma^2 \omega_o^2 \sum_{j=1}^p \frac{2}{N} j^2 (z_j^2(t) + x_j^2(t))$$

$$= \frac{p(p+1)(2p+1)}{3N} \sigma^2 \omega_o^2$$

und kann geschätzt werden, indem $\hat{\sigma}^2$ für σ^2 eingesetzt wird.

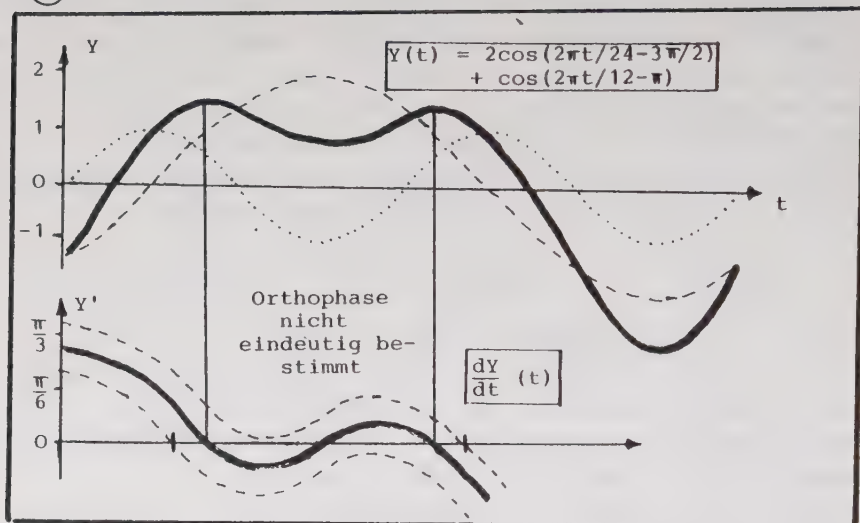
Wir verwenden $\frac{d\hat{y}}{dt}$ und $\tilde{V}(t)$ anstelle von $\hat{y}(t)$ und $V(t)$ in Tabelle und konstruieren in einer Umgebung von t_o ein Konfidenzband für $\frac{d\hat{y}}{dt}$ durch:

$$(71) \quad \frac{d\hat{y}}{dt}(t) \pm \hat{\sigma} t_{1-\alpha/2}^{(N-2p-1)} \sqrt{\tilde{V}(t)}$$

Die Schnittpunkte dieses Bandes mit der Zeitachse, die jeweils links und rechts am nächsten bei t_o liegen, definieren die Begrenzungen eines $1-\alpha$ - Konfidenzintervalls für die Orthophase t_o (siehe Abbildung 24 b).

Die Bestimmung der Schnittpunkte kann durch graphische Auswertung oder iterative Approximation erfolgen. Diese Methode ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn die Regressionskurve in der Tat ein deutliches Maximum aufweist (siehe Abbildung 24 a).

a)



b)

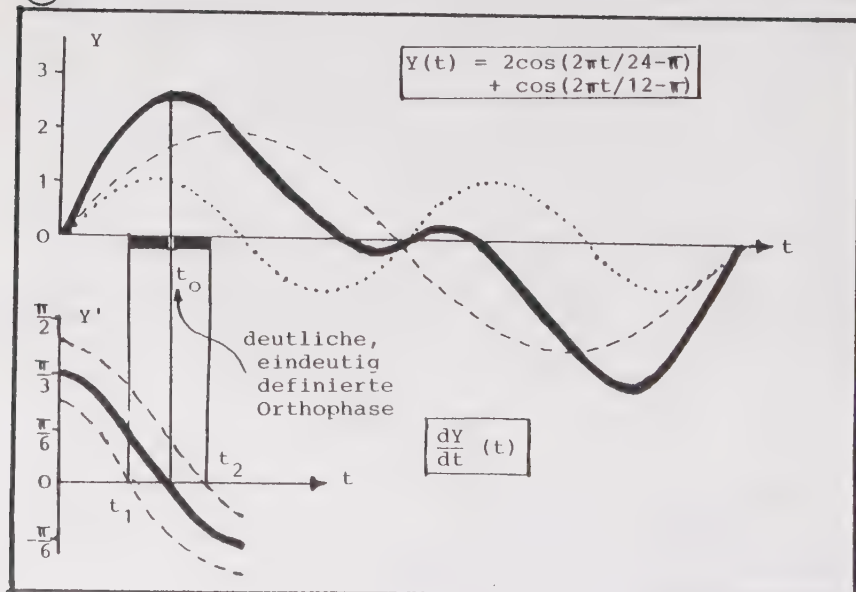


Abbildung 24: Bestimmung eines Konfidenzintervalls für die Orthophase unter Verwendung von Konfidenzbändern für die erste Ableitung der Regressionsfunktion (Abstrakte Illustration).

a) fehlgeschlagener Versuch, b) gelungener Versuch

KAPITEL II

Spezielle Rhythmometrie

Nachdem im vorangegangenen Kapitel ein breites Angebot an statistischen Auswertungsmethoden für die chronobiologische Datenanalyse bereitgestellt wurde, will ich nun zeigen, wie sich diese Techniken im einzelnen auf die Analyse rhythmischer Vorgänge in 24-Stunden-Elektroenzephalogrammen anwenden lassen. Die hier entwickelte spezielle Auswertungs-Methodik für Langzeit-EEGs baut sowohl auf spektralanalytischen Verfahren als auch auf der linearen Rhythmometrie auf und dient insbesondere

- 1) der weiteren Zusammenfassung von Zwischen-Resultaten durch Reduktion zahlreicher Parameter auf wenige relevante Statistiken
- 2) der Ausschaltung interindividueller Unterschiede, soweit diese für die jeweilige Fragestellung ohne Bedeutung sind
- 3) der übersichtlichen Darstellung und inferenzstatistischen Prüfung der nach 1) und 2) gewonnenen Rhythmus-Kenngrößen.

Obgleich die Verfahren in diesem Abschnitt anhand von EEG-Daten entwickelt und speziell für die Anwendung in diesem Bereich konzipiert wurden, ist ihre Verwendung keinesfalls auf die Analyse von EEGs beschränkt. Auch allgemeine physiologische Variablen wie Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck, etc. können bei ähnlicher Datenstruktur mittels der im folgenden vorgestellten Programme untersucht werden.

§ 1: Aufbereitung von EEG-Daten

1.1 Berechnung von Variablen aus dem EEG

Eine 24-Stunden-Ableitung des Elektroenzephalogramms liefert naturgemäß eine gewaltige Menge von Daten, die nicht direkt chronobiologisch ausgewertet werden kann. Die (nicht-chronobiologischen Vor-Auswertungsschritte, bestehend aus einer on-line-Digitalisierung nebst gleichzeitiger Berechnung von Frequenzhäufigkeiten im Bereich 1 - 30 Hz innerhalb von 5-Minuten-Blocks - sogenannte Frequenz-Histogramme - wurden schon zuvor beschrieben (siehe Methodik-Teil und ARBOGAST^{7,8}) und werden hier vorausgesetzt. Zur Konstruktion der Datenreihen, die schließlich einer quantitativen Rhythmus-Analyse unterzogen werden sollen, ist noch ein weiterer Schritt nötig. Der Berger-Bereich wird zunächst in 10 Teilbereiche kategorisiert, die der folgenden Tabelle zu entnehmen sind:

Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frequenzen (Hz)	0.5 -1.5	1.5 -3.5	3.5 -5.5	5.5 -7.5	7.5 -9.0	9.0 -12.0	12.0 -14.5	14.5 -18.5	18.5 -24.5	24.5 -30.0
Zuordnung	Sub-Delta	Delta	Theta $\vartheta_1 : \vartheta_2$		Alpha			Beta		

Tabelle 6:

Definition von 10 Teilbereichen des Berger-Frequenzbereichs

Innerhalb dieser 10 Frequenzbereiche werden die jeweiligen Zählwerte der Frequenzhistogramme aufaddiert; es entstehen also pro Ableitung und EEG-Kanal 10 Zeitreihen (Variablen $F_1, \dots, F_{10}$) mit je 5 Minuten Abstand zwischen zeitlich benachbarten Datenpunkten. Jede dieser Variablen gibt die Häufigkeit von Frequenzen aus dem entsprechenden Berger-Teilbereich während eines Zeitintervalls von 5 Minuten wieder. Zusätzlich wird noch eine zusammengesetzte Variable ZV aus dem Frequenzhistogramm konstruiert,

die eine gewichtete Summe aller EEG-Frequenzen darstellt. Die Gewichte werden wie folgt gewählt:

i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
a _i	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-1

und es gilt:

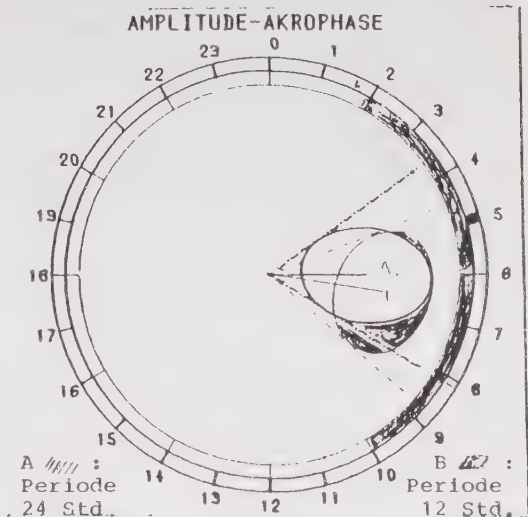
$$ZV = \sum_{i=1}^{30} a_i f_i$$

wobei f_i der zu einer Frequenz von i Hz gehörige Wert aus dem Frequenzhistogramm ist.

Die Variable ZV wird wie die F_i für 5-Minuten-Abschnitte berechnet und nimmt hohe Werte an, wenn langsame Wellen im EEG überwiegen und tiefe Werte, wenn mehr schnelle Wellen vorhanden sind. Sie steht daher weitgehend in Korrelation mit dem Schlafverhalten (siehe Abbildung 25).

Abbildung 25:

Konfidenzellipsen für Amplitude und Akrophase der 24-Std.-Komponente (schraffiert, A) und der 12-Std.-Komponente in der Variablen ZV bei einem 20 Monate alten Kind mit normalem EEG. In den äußeren Kreisringen sind die entsprechenden Akrophasen der Schlaf-Rhythmik gekennzeichnet. (Konfidenzniveau 5%)



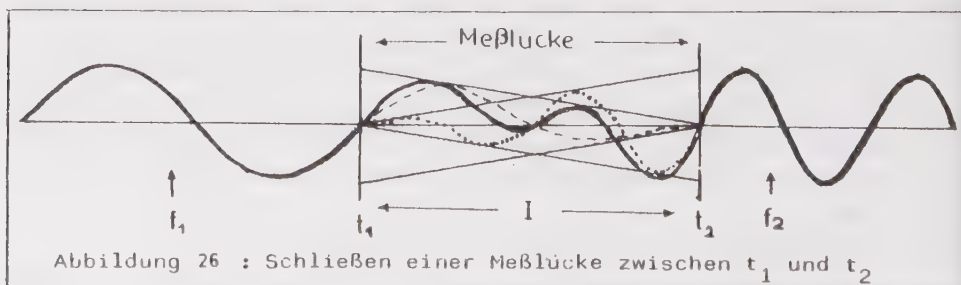
Die Berechnung von $F_1, \dots, F_{10}$ sowie ZV erfolgt durch ein speziell dafür entwickeltes Fortran-Programm; dabei werden automatisch offenkundige Artefakte (ungewöhnlich hohe bzw. niedrige Werte) aussortiert. Die Daten werden dann nebst der dazugehörigen Zeit (in Stunden nach Ableitungsbeginn) in permanenten Dateien gespeichert.

1.2 Ergänzung von Meßlücken

Mit den Konstruktionen aus 1.1 steht nun das aufbereitete Rohdatenmaterial für chronobiologische Analysen zur Verfügung, falls die Berechnung der Variablen $F_1, \dots, F_{10}$ und ZV sich auf eine absolut verlässliche Messung über genau 24 Stunden stützt. Durch einen zeitweiligen Geräteausfall oder Artefakte, ebenso wie durch einenetwas zu frühen Abbruch der EEG-Ableitung können jedoch Lücken in den Datenreihen entstehen, die zumindest eine Spektralanalyse nicht mehr möglich machen. Will man dennoch mit spektralanalytischen Verfahren arbeiten, so muß man durch geeignete Ergänzungsverfahren die notwendigen Voraussetzungen schaffen. Das Fehlen einzelner Werte kann einfach behoben werden, indem der entsprechende - etwa als Artefakt erkannte und aussortierte - Datenpunkt durch das arithmetische Mittel aus Vorgänger und Nachfolger ersetzt wird. Ist die Meßlücke größer, etwa ein zeitliches Intervall $I = (t_1, t_2)$, so empfiehlt es sich, je ein Stück mit der zeitlichen Dauer der Lücke vor und nach dem datenfreien Abschnitt einer Fourier-Analyse zu unterziehen. Daraus ergeben sich dann zwei Schätzungen $f_1(t)$ und $f_2(t)$ für den Verlauf der Kurve in der Lücke, die sich von t_1 bis t_2 erstreckt. Daraus läßt sich ein "rekonstruierter Verlauf" ermitteln:

$$f_R(t) = \frac{t - t_1}{t_1 - t_2} f_1(t) + \frac{t_2 - t}{t_1 - t_2} f_2(t)$$

An den Nahtstellen t_1 und t_2 stimmt dieses interpolierende Kurvenstück mit den jeweiligen Abschnitten der Datenreihe überein; der Gesamtverlauf ist also lückenlos (siehe Abbildung 26) und ohne Sprünge.



Fehlt durch vorzeitigen Abbruch einer 24-Stunden-Ableitung ein Endstück der EEG-Kurve, so kann der weitere Verlauf der Datenreihe in diesem Abschnitt durch eine Fourier-Analyse der vorhandenen Daten geschätzt und entsprechend ergänzt werden. Eine Kombination von Lücken-Interpolation und Endstück-Extrapolation in der hier gewählten Reihenfolge liefert zuletzt eine lückenlose Zeitreihe, die sich über den vollen 24-Stunden-Zyklus erstreckt und somit einer Spektralanalyse unterzogen werden kann. Nach den bei der Ergänzung von Meßlücken und fehlenden Endstücken in 24-Stunden-EEGs gewonnenen Erfahrungen bergen die hier beschriebenen Verfahren der harmonischen Interpolation und Extrapolation weniger die Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse in sich als das beispielsweise in der Literatur vorgeschlagene "Linear Tapering" (siehe CHATFIELD³²). Allerdings muß darauf geachtet werden, daß bei großen Meßlücken Ergänzungen nicht mehr angebracht sind. Auf die Anwendung der auf Spektralanalysen basierenden Methoden sollte in diesem Fall ganz verzichtet werden.

§ 2 : Analyse von Spektral-Parametern

2.1 Chronobiologische Periodenbereiche

Mit der Berechnung der 11 EEG-Variablen nach 1.1 und einer eventuellen anschließenden Ergänzung von Meßlücken nach 1.2 stehen nun relativ dichte, äquidistante Datenreihen zur Verfügung, die sich über einen Zyklus von 24 Stunden erstrecken. Als erster Ansatz einer chronobiologischen Analyse ist also eine Spektralanalyse möglich. Da über die Struktur des Systems aus dienen und ultradianen Rhythmen im menschlichen Elektroenzephalogramm wenig quantitative Aussagen vorliegen, ist ein solcher Ansatz zur Bestimmung der Haupt-Spektralkomponenten auch sinnvoll: Zum ersten benötigt man zur Anwendung von Methoden der linearen Rhythmometrie gesicherte Annahmen betreffs der Frequenzen, die in ein Regressionsmodell aufgenommen werden sollten, zum zweiten liefert die Spektralanalyse schon per se brauchbare Schätzungen insbesondere der Anteile verschiedener Periodizitäten an der Gesamtvariation. Das schon in Kap. I, § 2 vorgestellte Programm zur Spektralanalyse mittels schneller Fourier-Transformation wurde für eine simultane Auswertung der 10 EEG-Frequenzbänder sowie der zusammengesetzten Variablen modifiziert, so daß in einem Programmdurchlauf die entsprechenden 11 Chronogramme sowie die dazugehörigen Spektra (als prozentuale Varianzanteile in Histogrammdarstellung) gleichzeitig erstellt werden. Abbildung 27 zeigt einen Ausschnitt aus dem graphischen Output für den Temporal-Kanal eines 20 Monate alten Kindes mit normalem EEG. Im Sinne einer einfacheren Darstellung und zur Gewinnung zuverlässiger und biologisch leichter zu interpretierenden Größen empfiehlt sich eine Kategorisierung der harmonischen Anteile in chronobiologische Periodenbereiche. Diese Einteilung ist in Tabelle 7 wiedergegeben. Harmonische Komponenten mit einer Periode von weniger als 45 Minuten wurden als Rauschen gewertet. Die Einteilung nach Tabelle 7 orientiert sich insbesondere an chronobiologischen Gegebenheiten. Die diene Rhythmik ist grundlegend für die Entstehung der Chronobiologie überhaupt (siehe HALBERG ^{46, 47, 49, 51, 57}). Semidiane Rhythmen wurden in zahlreichen biologischen Variablen wie zum Beispiel Schlaf und Aktivität

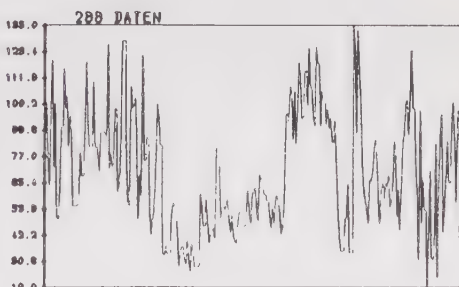
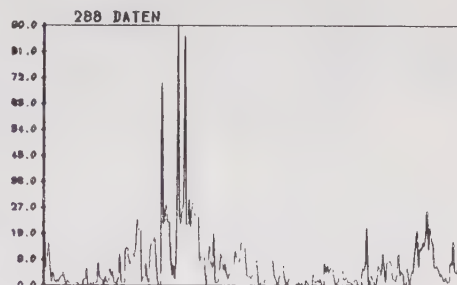
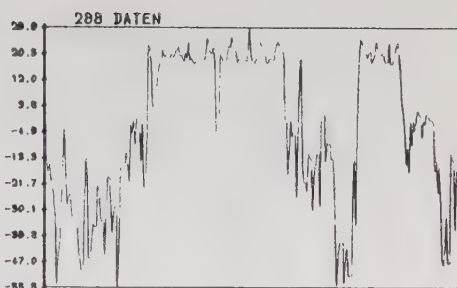
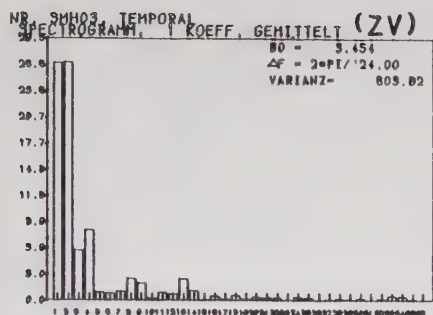


Abbildung 27:

Ausschnitt aus dem graphischen Output des Programms zur simultanen Spektralanalyse der EEG-Frequenzbänder. Dargestellt sind Chronogramm und Spektrogramm der zusammengesetzten Variablen sowie der Frequenzbänder 1 (0.5-1.5 HZ) und 5 (7.5-9.0 HZ). Die Höhe der Balken im Spektrogramm entspricht jeweils dem prozentualen Anteil der Periodizitäten von 24 Std. bis 40 Min. an der Gesamtvariation. (vgl. Abb.11)

Nummer	Harmonische (von 24 Std.)	Periodenbereich (Stunden)	Bedeutung	
1	1	24	dian	
2	2	12	semidian	
3	3	8	Mittlerer Ultradian- Bereich	1
4	4 - 6	6.0 - 4.0		2
5	7 - 12	3.5 - 2.0	Zirkaduohoran (um 1.7 Std.)	1 / 1a
6	13 - 18	2.0 - 1.5		2
7	19 - 24	1.3 - 1.0		3
8	25 - 32	1.0 - .75	Ultraduohoran	

Tabelle 7:

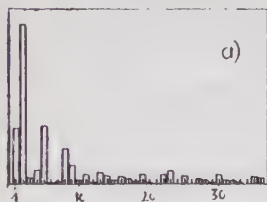
Kategorien der chronobiologischen Perioden im dian-ultradianen Bereich

(HALBERG^{54,55}, HALLEK⁶⁵), Elektroenzephalogramm (ARBOGAST^{7,8}) und Leberstoffwechsel (VIZOTTO, noch unveröffentlicht) nachgewiesen. Evidenz besteht auch für die Bedeutung von 8-Stunden-Rhythmen, insbesondere im Hinblick auf deren eventuelle Vermehrung durch bestimmte Medikations-Schemata (ARBOGAST⁸). Rhythmen mit Periodenlängen zwischen 4 und 6 Stunden sind wohl von geringerer Bedeutung, stehen aber eventuell mit Bewegungs- und Aktivitäts-Schemata in Verbindung (ARBOGAST⁸). Zirkaduohorane Rhythmen treten besonders bei der Schlaforschung auf, da der Wechsel zwischen REM- und NREM- Phasen - zu beobachten am Verhalten sowie im Schlaf-EEG - sich mit einer Periode aus diesem Bereich vollzieht. Auch in der Krampfbereitschaft bei Epileptikern finden sich Zirkaduohoran-Rhythmen (KELLAWAY⁷⁶), und es gibt Theorien, die eine Fortsetzung zirkaduohoraner Rhythmen auch in den Wach-Phasen postulieren (Kleitman's Basic Rest-Activity Cycle, siehe e.g. LAVIE⁸¹). Ultraduohoran-Perioden zwischen einer Stunde und 45 Minuten werden ebenfalls berücksichtigt, um ihre Eigenschaft als zweite Spektralkomponente der Zirkaduohoranperiodik zu erfassen. In diesem Bereich zeigten auch die meisten Spektra von 24-Stunden-EEGs einen kleinen Peak.

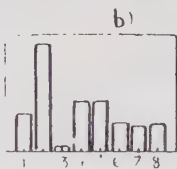
2.2 Das chronobiologische Frequenzprofil

Faßt man die Varianzanteile der einzelnen Spektralkomponenten durch Summation innerhalb der verschiedenen Perioden-Kategorien nach Tabelle 7 zusammen, so entstehen aus den ursprünglichen Spektrogrammen stark vereinfachte Balken-Diagramme (siehe Abb.28).

Abbildung 28



a)

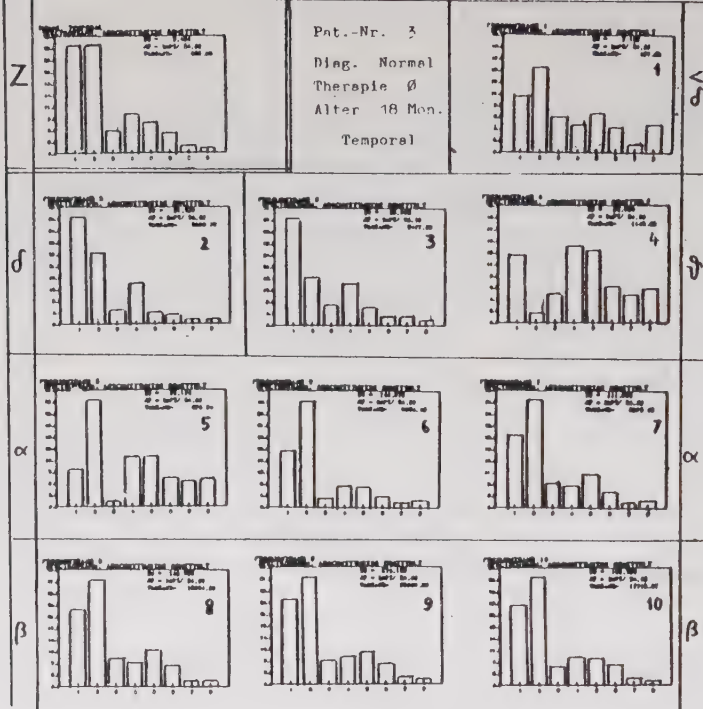


b)

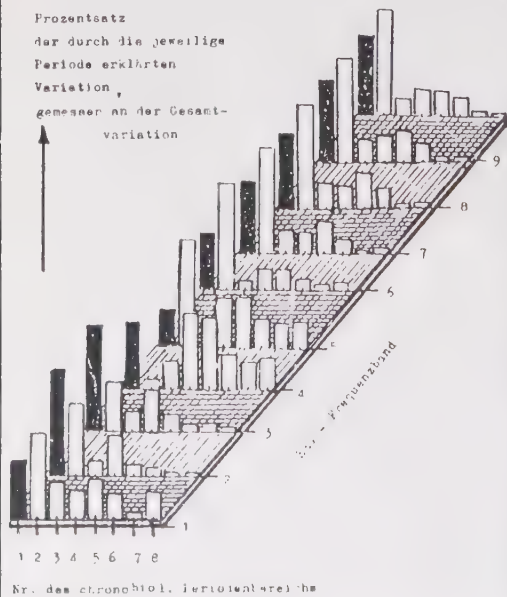
Beispiel für den Übergang vom ursprünglichen (a) zum zusammengefaßten (b) Spektrogramm.

Es soll nun gezeigt werden, wie sich mittels der vorgenommenen Einteilung der chronobiologischen Perioden in relevante Teilbereiche die in der Spektralanalyse gewonnenen Resultate besonders suggestiv in einer einzigen Abbildung darstellen lassen. Dazu denken wir uns zunächst die Spektrogramme für die 10 EEG-Frequenzbereiche leicht versetzt hintereinander dargestellt (Abbildung 29 a),b)). Dann gehen wir von der Balken-Darstellung über zu einem Gitter, wobei noch zusätzlich eine Glättung durch bikubische Spline-Interpolation vorgenommen wird. Somit gelangen wir zu dem in Abbildung 29 c) dargestellten 3-dimensionalen Diagramm, dem die Varianzanteile der Perioden aus den 8 chronobiologischen Kategorien nach Tabelle 7 in allen 10 EEG-Frequenzbereichen zu entnehmen sind. Dadurch wird auf einen Blick die Rhythmus-Struktur einer ganzen 24-Stunden-Ableitung des Elektroenzephalogramms erfaßbar. Die möglicherweise verwirrende Tatsache, daß bei einer Analyse der 10 EEG-Variablen chronobiologische Periodizitäten im Vorkommen von EEG-Frequenzen untersucht werden, wird durch das CHRONOBIOLOGISCHE FREQUENZPROFIL weitgehend bewältigt. Eine Mittelung von korrespondierenden Werten zwischen den Frequenzprofilen verschiedener Kanäle eines Individuums oder verschiedener Individuen einer Diagnose- oder Therapiegruppe ist bei nicht allzu großen interindividuellen Differenzen ebenfalls möglich und sinnvoll. Eine der häufigsten Quellen

(a)



(b)



(c)

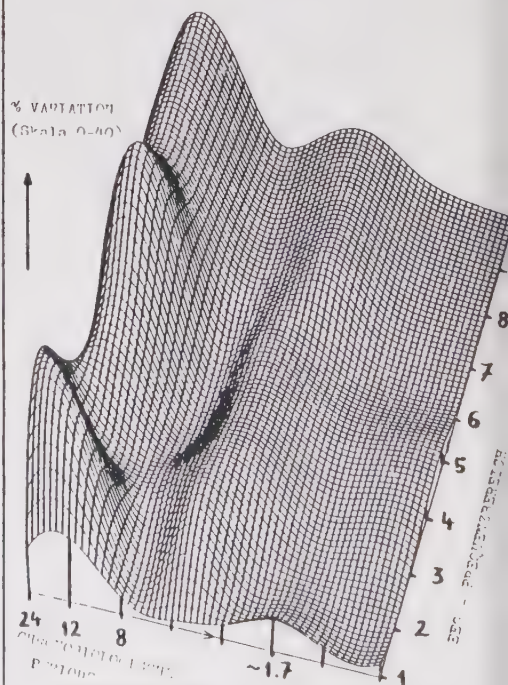


Abbildung 29:

VOM ZUSAMMENGEFASSTEN SPEKTROGRAMM ZUM CHRONOBIOLOGISCHEN FREQUENZPROFIL

- a) Spektrogramme über die 8 chronobiologischen Periodenbereiche für die 10 EEG-Frequenzbänder und die gewichtete Summe. (Beschriftung durch verkleinerte Darstellung teilweise unleserlich)
 - b) Simultane 3-dimensionale Darstellung der zusammengefaßten Spektrogramme für die 10 EEG-Frequenzbänder. (Der jeweilige diene Varianzanteil ist schwarz gekennzeichnet)
 - c) Bikubische Interpolation zwischen den Histogramm-Werten und Übergang zu einer Gitterdarstellung führen zum chronobiologischen Frequenzprofil.
-

interindividueller Unterschiede, nämlich eine eventuell unterschiedliche Phasenlage (bei ansonsten sehr ähnlichen Rhythmen), ist ja bei der hier vorgenommenen Betrachtung von Spektren ausgeschlossen. Es ergeben sich somit Möglichkeiten, deskriptive Gruppenvergleiche anzustellen. Eine Anwendung dieser Art werde ich im folgenden (Kapitel III, § 3) noch vorstellen.

Auf die Methode der 3-dimensionalen Spektraldarstellung wird weiterhin unter der Bezeichnung "Chronobiologisches Frequenzprofil" Bezug genommen.

2.3 Spektral-Varianzanalysen

Beim chronobiologischen Frequenzprofil handelt es sich um eine semi-deskriptive Methode: Die im ersten, rechnerischen Schritt gewonnenen Spektraldaten werden im zweiten Schritt zusammengefaßt und graphisch dargestellt. Um auch zu testbaren quantitativen Aussagen zu gelangen, können die in den Frequenzprofilen dargestellten Variationsanteile auch einer Varianzanalyse oder Kovarianzanalyse unterzogen werden. Mit den durch das Spektrogramm innerhalb der 10 EEG-Frequenzbereiche geschätzten Anteilen der 8 chronobiologischen Perioden-Klassen verfügt man pro 24-Stunden-Ableitung und Kanal über 8 abhängige Variable mit

je 10 Werten. Für die aus mehreren Ableitungen vorliegenden Spektraldaten kann nun eine Varianzanalyse berechnet werden. Dabei bieten sich als unabhängige Variable beispielsweise die Faktoren

- EEG-Frequenzband (die 10 Bereiche nach Tabelle 6)
- EEG-Kanal (in der vorliegenden Studie die temporale oder parieto-occipitale Ableitung)
- Diagnose (verschiedene Anfallsleiden wie BNS oder Lennox)
- Therapie(verschiedene Antikonvulsiva bzw. Medikations-schemata)

und als Kovariate

- Alter (angegeben in Monaten)

an. Die 8 abhängigen Variablen, also die chronobiologischen Periodenbereiche können dabei einzeln in univariaten Varianzanalysen oder zusammen in einer multivariaten Varianzanalyse betrachtet werden. Quantitative Aussagen über die Effekte der unabhängigen Variablen sind mit einer MULTIPLEN KLASSIFIKATIONSANALYSE, basierend auf einer vorangegangenen Varianzanalyse, zu erhalten (siehe SPSS¹⁰⁶). Darin werden für jeden Faktoren-Level die Abweichungen vom ebenfalls berechneten Gesamt-Mittelwert bestimmt. Tabelle 8 gibt ein Beispiel für die Kovarianzanalyse von Spektraldaten. Die untersuchte abhängige Variable ist der prozentuale Anteil der 24-Stunden-Periodik an der Gesamtvariation, als Faktoren wurden Diagnose, EEG-Kanal und EEG-Frequenzband, als Kovariate das Alter in Monaten gewählt. Gegenstand der Analyse sind 13 24-Stunden-Ableitungen des EEG bei Kindern mit verschiedenen Anfallsleiden. In Kapitel III, § 3 wird die Spektral-Varianzanalyse bei der Beschreibung von Medikations-Effekten Anwendung finden.

SOURCE OF VARIATION	SUM OF SQUARES	DF	MEAN SQUARE	F	SIGNIF. DF F	Tabelle 8: Spektral-Kovarianz-analyse: Anteile der 24-h-Periodik bei 13 Kindern; Daten aus 10 EEG-Frequenzbereichen.
Factors	5423.071	14	387.362	2.444	.003	
F-Band	705.274	1	705.274	4.494	.038	
Kanal	146.896	1	146.896	.917	.339	
Diagnose	142.896	1	142.896	.897	.350	
Alter(Cov.)	565.937	1	565.937	3.571	.060	
Explained	5423.071	14	387.362	2.444	.003	
Residual	38826.466	245	158.475			
Total	44249.538	259	170.848			

§ 3: Linear-rhythmometrische Imputationen

Bei der Betrachtung spektralanalytischer Verfahren zur Analyse von EEG-Daten im vorigen Paragraphen haben sich vier chronobiologische Periodenbereiche als besonders bedeutend und im Sinne biologischer Interpretierbarkeit relevant herauskristallisiert. Es sind dies

- a) die 24-Stunden- (Dian-) Periodik
- b) die 12-Stunden- (Semidian-) Periodik
- c) die 8-Stunden- Periodik
- d) die Zirkaduohoran-Periodik (um 1.7 Stunden)

Unser vordringlichstes Interesse gilt also der Beschreibung eines Spektrums aus vier rhythmischen Komponenten, welche die ständigen Veränderungen in der Häufigkeit des Auftretens von bestimmten EEG-Frequenzen innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden charakterisieren. Das Vorhandensein vorgegebener Perioden - hier die Bereiche a) - d) - ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Anwendbarkeit linear-Rhythmometrischer Verfahren (Siehe auch Kapitel I). Eine globale lineare Rhythmometrie mit dem Modell

$$Y(t) = M + A_1 \cos(2\pi t/24 + \vartheta_1) + A_2 \cos(2\pi t/12 + \vartheta_2) \\ + A_3 \cos(2\pi t/8 + \vartheta_3) + A_4 \cos(2\pi t/1.7 + \vartheta_4) + e_t$$

ist dennoch nicht möglich. Einer solchen Vorgehensweise stehen insbesondere drei Fakten im Weg:

- 1) Die Zirkaduohoran-Rhythmusparameter sind im allgemeinen keinesfalls als konstant über den gesamten 24-Stunden-Zyklus zu betrachten.
- 2) Die Zirkaduohoran-Periode ist ebenfalls meist leichten Schwankungen unterworfen.
- 3) Die Residuen sind möglicherweise durch den kurzen Abstand von 5 Minuten zwischen benachbarten Meßpunkten korreliert.

Die eventuell durch 1) - 3) verursachten starken Abweichungen vom linearen Modell und seinen Voraussetzungen werden durch die im folgenden beschriebene Aufteilung der Analyse in zwei Arbeitsschritte weitgehend vermieden.

3.1 Rhythmometrische Tabellierung auf Serienschnitten:

Modulationsanalyse

Die in Kapitel I, § 3. erläuterte Serienschnitt-Methode kombiniert die visuelle Auswertung einer Graphik (makroskopisch) mit einer linearen Rhythmometrie innerhalb einzelner Intervalle (mikroskopisch), ist also ein semi-deskriptives Verfahren. Da genügend zirkaduohorane Zyklen innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vorliegen und ein Serienschnitt mit einer Periode von 1.7 Stunden ferner Veränderungen der Rhythmusparameter von Intervall zu Intervall zuläßt und beschreibt und darüber hinaus noch die Möglichkeit einer Perioden-Korrektur bietet, ist dieses Verfahren durchaus geeignet, die vorliegenden Probleme zu bewältigen und quantitative Aussagen über die Zirkaduohoran-Periodik zu liefern. Um auch die Charakteristika der 24- 12- und 8-Stunden- Komponenten zu schätzen, bedarf es jedoch dann eines weiteren Schrittes- in dem der makroskopische Teil des Serienschnitts durch eine zusätzliche mikroskopische Analyse mit Parameter-Schätzung ersetzt wird. Diese Methode liefert zwar keine überall stetige Regressionsfunktion im üblichen Sinne (die in aufeinanderfolgenden Intervallen angepaßten Kurven stimmen im allgemeinen an den Übergangsstellen nicht überein), die Unstetigkeiten sind jedoch im Falle geeigneter Modellannahmen unbedeutend. Somit kann eine lineare Rhythmusanalyse mehrmals in Folge durchgeführt werden, zunächst innerhalb von Intervallen mit einer Länge von 1.7 Stunden, und dann durch Approximation der resultierenden Mesoren- Amplituden- und Akrophasen- (bzw. Perioden-) Serien mit einem linearen rhythmischen Modell.

Im ersten Schritt werden die 10 EEG-Frequenzbänder $F_1, \dots, F_{10}$ und die gewichtete Summe ZV (siehe 1.1) durch einen Serienschnitt mit einer Periode, einem Intervall und einem Inkrement von je 1.7 Stunden ausgewertet. Anhand der Akrophasen-Differenzen werden die Perioden nach dem in Kapitel I, § 3.3 beschriebenen Verfahren automatisch korrigiert. Im Hinblick auf zu erwartende Modulationen wird innerhalb der Intervalle ein linearer Trend-Term zum Cosinus-Modell addiert. Für diese erste Analyse-Stufe wurde ein multiples Serienschnitt-Programm entwickelt, das die Ergebnisse zu allen 11 Variablen in numerischer und graphischer Form liefert (siehe Auswertungs-Beispiel in Abbildung 30). Die Mesoren, Amplituden, Akrophasen, Perioden und Signifikanzen innerhalb der

Analyse-Intervalle sowie der jeweilige Intervall-Mittelpunkt werden außerdem für die anschließenden Analysen gespeichert. Für jedes der $j=1, \dots, n$ Intervalle liegen nun also "Daten"-Punkte (t_j^0, M_j) , (t_j^0, A_j) , $(t_j^0, \bar{\phi}_j)$ und (t_j^0, τ_j) für die nächste Auswertungsstufe vor, wobei die t_j^0 die Intervall-Mittelpunkte und M_j , A_j , $\bar{\phi}_j$, τ_j die Schätzungen für Mesor, Amplitude, Akrophase sowie Periode darstellen. Die Zirkaduohoran-Periode kann nun "abgehakt" werden, und es bleiben die Perioden von 8, 12 und 24 Stunden zu untersuchen. Dies kann durch eine lineare Rhythmusanalyse mit dem Modell

$$(72) \quad Y(T) = M + A_1 \cos(2\pi t/24 + \bar{\phi}_1) + A_2 \cos(2\pi t/12 + \bar{\phi}_2) + A_3 \cos(2\pi t/8 + \bar{\phi}_3) + e_t$$

geschehen. Vorher sollte jedoch durch die geeigneten Tests untersucht werden, ob in ausreichendem Maße die grundlegenden Voraussetzungen für eine lineare Regression erfüllt sind, nämlich:

- 1) Das Modell, insbesondere die zugrundegelegten Perioden 24, 12 und 8 Stunden, sind geeignet.
- 2) Unabhängigkeit der Residuen
- 3) Gleiche Varianz der Residuen
- 4) Die Residuen sind normalverteilt.

Hinsichtlich Bedingung 2) sollten sich die Intervalle im Serienschnitt nicht überlappen (Inkrement=Intervall), um Korrelationen zwischen benachbarten Parameterschätzern zu vermeiden. Was Bedingung 4) betrifft, sind nur die Mesor-Schätzer exakt normalverteilt. Die Amplituden-Verteilung ist jedoch bei ausreichender Amplituden-Größe (die im folgenden vorausgesetzt werden soll) immerhin approximativ normal. Da die Präzision der Akrophasen-Schätzung (und damit die der korrigierten Perioden) proportional von den Amplitudenquadraten abhängt, ist bei substantiellen Amplitudenschwankungen Bedingung 3) in der Periodenreihe verletzt; in diesem Falle sollte beim zweiten Analyse - schritt eine Gewichtung mit den entsprechenden Quadraten der zirkaduohoranen Amplituden (oder auch mit den jeweiligen Signifikanzen innerhalb der Intervalle) vorgenommen werden. Dies wird an entsprechender Stelle geschehen.

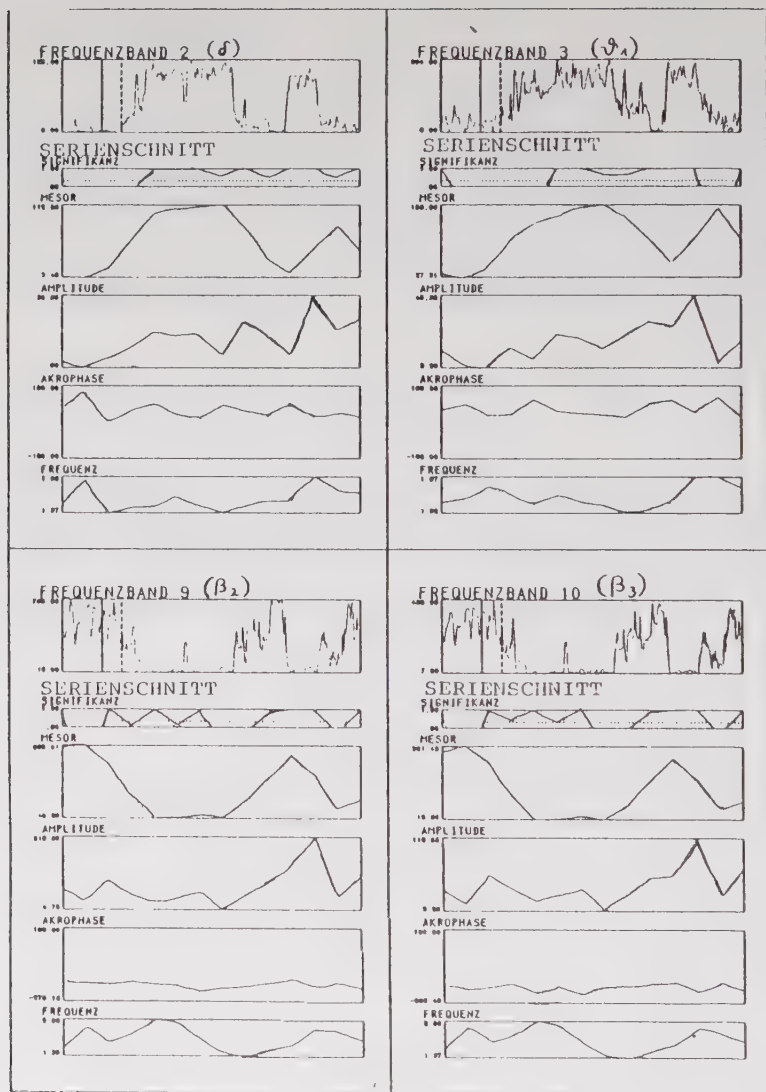


Abbildung 30 :

Ausschnitt aus dem graphischen Output des multiplen Serienschneitt-Programms; dargestellt sind die Parameter der Zirkaduohoran-Periodik im Verlauf von 24 Stunden für die EEG-Frequenzbänder 2,3,9,10 (Temporal-Kanal eines 20 Monate alten Kindes mit normalem EEG, untherapiert).

Zwecks einer knappen und übersichtlichen Wiedergabe der Rhythmusparameter der 24-, 12-, und 8-Stunden-Periodik wurde ein Programm zur RHYTHMOMETRISCHEN TABELLIERUNG entwickelt, welches die Parameter der entsprechenden Perioden für die 10 EEG-Frequenzbänder in einer Tabelle und in einem Diagramm zusammenfaßt. Ein Beispiel für den numerischen Teil ist in Tabelle 9 gegeben, der graphische Teil ist an späterer Stelle bei einer Anwendung illustriert (siehe Kapitel III, § 2). Es wurde ferner die Option ermöglicht, Perioden, die keinen statistisch signifikanten Beitrag zur Gesamt-Rhythmik liefern, mittels einer aufwärts oder abwärts orientierten Selektionsroutine aus dem Modell auszuschließen (siehe dazu auch Kapitel I, § 3.1).

Die Analyse der Mesoren-Modulation mit Perioden 24, 12 und 8 Std. erlaubt Rückschlüsse auf die entsprechenden Rhythmuskomponenten in den ursprünglichen Daten, da sie die zeitliche Veränderung rhythmusgerechter Intervall-Mittelwerte untersucht. Im Gegensatz dazu befinden sich die korrespondierenden Analysen der Amplituden- und Periodenreihen auf einer höheren Abstraktionsstufe, indem sie Aufschluß über die Langzeit-Struktur der Zirkaduohoran-Rhythmik geben.

Zuletzt noch eine Bemerkung zur Analyse der Perioden-Modulation. Die Perioden-Korrektur in den Serienschnitten ist ein relativ störungsanfälliges Verfahren; insbesondere durch Abweichungen des Signals von der Sinusform innerhalb der Analyseintervalle können irreführende Resultate erzielt werden. Setzt man jedoch voraus, daß im gleichen Zeitraum die Periode der Zirkaduohoran-Rhythmik in allen 10 Frequenzbändern dieselbe ist, so können durch Mittelung (mit Gewichtung durch die entsprechenden Signifikanzen als Maß für die Zuverlässigkeit) die Perioden-Serien der 10 Frequenzbänder zu einer einzigen verlässlicheren Periodenreihe verrechnet werden, die dann für die Bestimmung der Perioden-Modulation herangezogen wird. Davon werde ich in Kapitel III, § 2 noch Gebrauch machen.

RHYTHMOMETRISCHE TABELLE

Aufwärts-Selektion mit den Perioden 24, 12 und 8 Std.

Min	Max	MESOR	± SE	Periode p-Wert	%R	AMPLITUDE (Grenzen)	AKROPHASE (Grenzen)
3.456	112.091	54.661	10.2482	24.0 12.0	.002 45.5 .001 89.4	34.446(20.812, 48.080) 36.108(22.474, 49.741)	-81.2(-100.3, -59.6) -107.9(-129.4, -86.3)
27.312	158.883	97.932	14.2660	24.0 12.0	.009 46.6 .004 83.9	39.918(20.939, 58.897) 37.744(18.765, 56.724)	-105.2(-131.0, -80.9) -107.7(-136.6, -78.8)
54.079	118.377	88.890	7.3144	24.0	.027 50.2	14.815(4.705, 24.926)	-143.5(-186.8, -108.1)
44.413	97.036	58.392	5.8020	12.0	.001 69.3	18.234(10.182, 26.285)	65.8(42.1, 90.2)
50.158	223.592	132.961	20.7675	12.0	.000 74.3	73.334(44.514, 102.154)	70.3(49.1, 91.7)
26.402	205.518	98.237	25.6471	12.0	.002 66.7	75.382(39.791, 110.973)	69.9(44.2, 95.9)
25.562	294.197	124.124	35.6613	12.0 8.0	.001 64.4 .093 79.0	118.712(70.515, 160.908) 52.607(4.411, 100.804)	66.8(44.3, 89.9) 174.2(107.5, 234.7)
40.263	562.009	261.178	43.7530	24.0 12.0 8.0	.006 33.7 .000 85.9 .095 94.7	141.182(86.942, 195.423) 189.211(134.970, 243.451) 76.412(22.171, 130.652)	93.9(75.2, 115.7) 80.5(62.2, 97.9) -154.2(-207.8, -115.0)
19.658	321.426	143.725	25.8963	24.0 12.0 8.0	.008 33.4 .000 87.2 .095 94.3	79.847(47.743, 111.950) 109.452(77.349, 141.556) 38.992(6.888, 71.096)	90.1(70.1, 112.7) 79.7(61.1, 97.6) -154.1(-227.8, -99.9)

Tabelle 9:

Rhythmometrische Tabellierung der 24- 12- und 8-Stunden-Periodizitäten im EEG eines 20 Monate alten untherapierten Kindes mit normalem EEG. Zugrundegelegt sind die Mesorenreihen von 9 Serienschritten, über die EEG-Variablen F2 - F10 mit Periode, Intervall und Inkrement von 1.7 Stunden. Die Ergebnisse für die 9 Frequenzänder sind von oben nach unten tabelliert.

Untersucht wurde die temporale Ableitung.

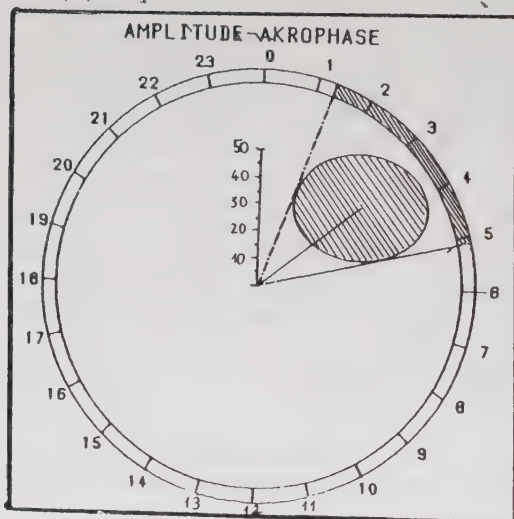
3.2 Linear-rhythmometrisch ermittelte Kenngrößen für Gruppenbetrachtungen

Die Analyse von Individualdaten mittels linearer Rhythmometrie unter Berücksichtigung zeitlich sich verändernder Rhythmusparameter (Modulationen etc.) ist nun mit den in 2.1 vorgestellten Verfahren möglich. Um zu Aussagen über Gruppen und Populationen zu gelangen, wäre es nun das nächstliegende, nach Kap. I, § 3.2 den Schritt von der Individual- zur Populationsrhythmometrie zu vollziehen. Dies ist aber häufig, wie auch im vorliegenden Fall, aufgrund geringer Individuenzahl und großer interindividueller Differenzen unmöglich. Um einige dieser Differenzen auszuräumen, kann man die Mesoren- bzw. Amplitudenreihen aus den Serienschnitten (siehe 2.1) mittels Division durch den Mittelwert der entsprechenden Reihe normieren und die Mittelwerte gegebenenfalls einer getrennten Analyse unterziehen. Die anschließende Rhythmometrie (mit Perioden von 24, 12 und 8 Std.) wird dann auf den normierten statt auf den ursprünglichen Serien durchgeführt. Falls die interindividuellen Akrophasen-Differenzen gering sind, können dann die zu einer Diagnose- oder Therapiegruppe gehörigen Individualdaten gemeinsam nach dem Muster der Individual-Rhythmometrie analysiert werden. Die daraus gewonnenen Aussagen beziehen sich dann allerdings nur auf die untersuchte Gruppe. Die Betrachtung der Gruppe als Stichprobe aus einer Population mit gleicher Diagnose bzw. Therapie ist im allgemeinen unzulässig, und inferenzstatistische Rückschlüsse auf eine solche Population aufgrund der vorliegenden Daten sind nicht möglich.

Abbildung 31 zeigt als Beispiel die gemeinsame linear-rhythmometrische Analyse (Perioden 24, 12 und 8 Std.) von 4 Individuen mit epileptischen Anfallsleiden (multifokal, generalisiert) für die Häufigkeit von Delta- bzw. Beta-Frequenzen im EEG. Die Modell-Diagnostik mittels Rankit- und Residuenplot zeigt jedoch insbesondere beim Beta-Bereich, daß die Annahme eines globalen Modells wohl durch zu große interindividuelle Parameter-Unterschiede unzulässig ist, obgleich Mesor-normierte Daten (aus Serienschnitten) verwendet wurden. Um brauchbare und statistisch haltbare Gruppenaussagen zu gewinnen, die auch für Vergleichstests herangezogen werden können, ist daher eine weitere Abstraktion notwendig.

Abbildung 31:

(a) Rhythmik im Delta-Band

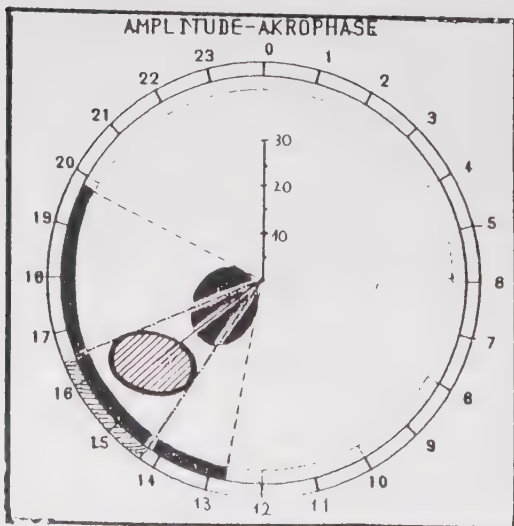


Modell-Diagnostik

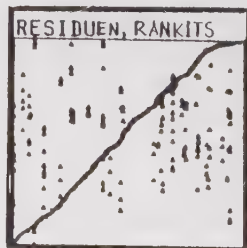


Erkennbare Struktur
im Residuenplot;
Krümmung und Wellen-
form im Rankit-Plot

(b) Rhythmik im Beta-Band



Modell-Diagnostik



Residuen- und Rankit-
Plot annähernd
normal

Geschätzte Amplituden und Akrophasen der Rhythmik im Delta- und Beta-Band: Gemeinsame linear-Rhythmometrische Analyse der Mesorenreihen aus Serienschritten mit Intervall=Inkrement = Periode=1.7 Stunden für 4 Kinder mit multifokal generalisierten Epilepsien. Perioden 24, 12 und 8 Stunden mit Aufwärts-Selektion. Amplituden sind als % des Mesors dargestellt.

Nach bisherigen Erkenntnissen bedarf es bei geringer Gruppenstärke und großen interindividuellen Differenzen der Konstruktion von Kenngrößen, die insbesondere gegen Akrophasen-Unterschiede unempfindlich sind. Ähnlich wie bei der auf Spektralanalysen basierenden Methodik (§ 2) bietet sich dabei die Betrachtung des Beitrags verschiedener rhythmischer Komponenten zur Gesamt-Rhythmik an. Dies kann mittels eines der in Tabelle 10 zusammengestellten Koeffizienten geschehen, die für jede chronobiologische Periode aus der rhythmometrischen Tabellierung (siehe Tabelle 9) der Serienschnitt-Ergebnisse abgelesen oder berechnet werden können.

Tabelle 10

Koeff.	Bedeutung
VK	Summe der prozentualen Varianzanteile/Gesamtzahl
SK	Anzahl der Signifikanzen (z.B. 5%)/Gesamtzahl
SVK	Summe der prozentualen Varianzanteile bei Signifikanz/Gesamtzahl
SAK	Summe der Amplituden bei Signifikanz/Gesamtzahl (Amplituden als Prozent des Mesors)

Zusammenstellung verschiedener linear-rhythmometrisch ermittelter Kenngrößen: Variationskoeffizient (VK), Signifikanzkoeffizient (SK), Signifikanz-Variations-Koeffizient (SVK) und Signifikanz-Amplituden-Koeffizient (SAK). Die Koeffizienten können als Werte zwischen 0 und 1 oder in % angegeben werden.

Es hat sich im Hinblick auf größere Zuverlässigkeit als zweckmäßig erwiesen, die EEG-Frequenzbereiche F2 - F10 gemeinsam für die Berechnung der Kenngrößen heranzuziehen. Eine getrennte Berechnung für einzelne Unterabschnitte des Berger-Bereichs ist jedoch bei nicht zu geringer Individuen-Zahl ebenfalls möglich. Einige Anwendungen werden in Kapitel III, § 3 beschrieben. Ein Beispiel für die Berechnung der verschiedenen Koeffizienten für ein Individuum ist in Tabelle 11 gegeben. Analog zu den Individual-Koeffizienten werden die Gruppen-Koeffizienten durch gleichberechtigte Verwendung aller rhythmometrischen Tabellen über Individuen der Gruppe ermittelt.

Tabelle 11

Koeff.	Berechnung	Wert		
		24 Std.	12 Std.	8 Std.
VK	$\sum_{i=2}^{10} (\%R)_i / 9$	—	—	—
SK	$\sum_{i=2}^{10} NS_i / 9; NS_i = \begin{cases} 1 & \text{für } p < .05 \\ 0 & \text{für } p \geq .05 \end{cases}$	56 %	89 %	0 %
SVK	$\sum_{i=2}^{10} NS_i (\%R)_i / 9$	29 %	40 %	0 %
SAK	$\sum_{i=2}^{10} NS_i A_i / 9$	26 %	56 %	0 %

Berechnung der Individual-Koeffizienten unter Verwendung der rhythmometrischen Tabelle für die Frequenzbänder 2 - 10 aus Tabelle 9 (20 Monate altes Kind mit normalem EEG).

Die Ergebnisse einer Kenngrößen-Bestimmung lassen sich leicht graphisch zusammenfassen und deskriptiv interpretieren (siehe dazu Kapitel III, § 3). Sind die Koeffizienten aus genügend vielen Einzelwerten (etwa 8 bis 10 oder mehr) berechnet, so können auch Gruppenvergleiche mittels statistischer Tests durchgeführt werden. Eine Möglichkeit besteht darin, die Individualkoeffizienten einer KOEFFIZIENTEN-VARIANZANALYSE nach dem Muster der Spektral-Varianzanalyse zu unterziehen. Zum Testen von Unterschieden zwischen verschiedenen Gruppen-Signifikanzkoeffizienten kann auch die entsprechende Anzahl der Fälle, in denen Signifikanz vorliegt, in einer Kontingenztafel zusammengefaßt und ein χ^2 -Test appliziert werden; dieses Verfahren ist in Tabelle 12 illustriert.

Tabelle 12:

χ^2 -Test über Kontingenztafel zum Vergleich der Signifikanz-Koeff., hier zwischen 2 Gruppen

24-Std.-periodik		
p .05	p .05	
n11	n12	n1.
n12	n22	n2.
n.1	n.2	n

$n1. = n11 + n12$
 $n.1 = n11 + n21$
 $n2. , n.2$ analog
 $n = \text{Gesamtsumme}$

$$\chi^2 = \sum_{i,j=1}^2 \frac{(n_{ij} \cdot \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n} - n_{ij})^2}{n_{ij} \cdot \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n}}$$

KAPITEL III:

Einige Anwendungen

Im vorangegangenen Kapitel wurden Möglichkeiten erarbeitet, die in Kapitel I beschriebenen allgemeinen chronobiologischen Verfahren für die Analyse von 24-Stunden-Elektroenzephalogrammen heranzuziehen. Nun soll eine weitere Konkretisierung anhand einiger praktischer Beispiele folgen. Da der Hauptaspekt der vorliegenden Arbeit die Bereitstellung einer statistischen Methodik für die chronobiologische Analyse von Langzeit-EEGs ist, wird hier keine vollständige Auswertung der 24-Stunden-Ableitungen nach allen möglichen Aspekten angestrebt. Es sollen vielmehr anhand ausgewählter Fragestellungen Lösungswege für Probleme komplexer Natur aufgezeigt werden. Grundsätzlich sei vorausgeschickt, daß mit den vierzehn vorliegenden 24-Stunden-Ableitungen der EEG-Pilotstudie nur eine geringe Individuenzahl zur Verfügung steht, über deren Repräsentanz im Sinne einer Übertragbarkeit der erzielten Resultate auf eine Population von Individuen keine klare Aussage möglich ist. Die Ergebnisse dieses Kapitels sind unter diesem Vorbehalt zu betrachten.

Die hier behandelten Fragestellungen beziehen sich im wesentlichen auf drei Punkte:

- 1) Chronobiologische Eigenschaften des β -Bandes im EEG
- 2) Modulation zirkaduohoraner Perioden durch niederfrequente Rhythmen
- 3) Einfluß verschiedener Antikonvulsiva auf die Rhythmusstruktur des EEG

Diese drei Aspekte werden in den folgenden Paragraphen unter Verwendung der zuvor entwickelten statistischen Verfahren abgehandelt.

§ 1: Chronobiologische Struktur des β -Bandes

Die spezifischen Schwierigkeiten einer Rhythmusanalyse der Häufigkeit von Beta-Wellen sind einerseits ableitungstechnisch bestimmt, liegen andererseits aber auch in der Natur der hochfrequenten Hirnströme. Durch den eventuellen Einfluß von Störungen wie Rauschen oder Brummen (z.B. bei schlechtem Elektrodenkontakt) sowie durch Muskelartefakte können die Messungen in diesem Bereich stark verfälscht werden. Außerdem ist die β -Aktivität mit stark veränderlichen Faktoren wie dem jeweiligen Konzentrationszustand gekoppelt. Ferner ist neben dem natürlichen Auftreten von β -Wellen im Schlafstadium Ia (siehe Appendix III) auch bekannt, daß verschiedene Sedativa zu einer generellen Vermehrung der β -Aktivität führen.

Es stellt sich somit zunächst die Frage, ob eine chronobiologische Rhythmik des β -Bandes überhaupt definiert und zuverlässig quantifiziert werden kann.

1.1 Spektral-Kovarianzanalysen der Rhythmusstruktur im β -Band

Zur Schätzung der Varianzanteile verschiedener chronobiologischer Periodizitäten wurden in allen vierzehn EEG-Ableitungen die drei Teilbereiche F8, F9 und F10 des β -Bandes (siehe Kapitel II, §1) getrennt einer Spektralanalyse unterzogen. Die darauf aufbauenden Spektral-Kovarianzanalysen für die chronobiologischen Periodenbereiche 1 - 8 (siehe ebenfalls Kapitel II, §1) mit den Faktoren

- Frequenzband (F8, F9, F10)
- Diagnose (Normal, Epilepsie, Intervall-BNS, BNS)
- Kanal (Temporal, parieto-occipital)

und der Kovariate

- Alter (in Monaten)

brachten im wesentlichen folgende Ergebnisse über die prozentualen Varianzanteile*:

*: Ein Kind im Alter von sieben Jahren wurde aus den Analysen ausgeklammert, da der Altersunterschied zu allen anderen Kindern zu groß erschien und möglicherweise die Ergebnisse verfälscht hätte.

Die diene Rhythmuskomponente hat einen durchschnittlichen Anteil von 16.3 % an der Variabilität über 24 Stunden. Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Diagnosegruppen, Ableitungskanälen und Altersstufen konnten nicht festgestellt werden.

Kinder mit BNS-Anfallsleiden (mit oder ohne Hypsarrhythmie: BNS sowie Intervall-BNS) zeigen signifikant mehr 8-Stunden-Periodik in der Beta-Aktivität. Dieser Effekt wird mit zunehmendem Lebensalter deutlicher, steht also offenbar in direktem Bezug zur Dauer der Erkrankung. Eventuell äußert sich in dieser Form das Ausmaß einer Gehirnschädigung in den strukturellen Komponenten der Variation im β -Bereich.

Bei BNS-Anfallsleiden ohne Hypsarrhythmie ist außerdem die Semidian-Rhythmik im β -Band leicht vermehrt. Bei BNS-Anfallsleiden mit Hypsarrhythmie gewinnt die Zirkaduohoran- und Ultraduohoran-Periodik an Bedeutung.

Semidian- und Ultraduohoran- Rhythmen sind in der temporalen Ableitung stärker vertreten als im Parieto-occipital-Kanal. Die temporale Ableitung verfügt auch über ein generell höheres Niveau und mehr globale Variation der β -Aktivität.

Die Gesamt-Variation in der Beta-Aktivität steigt mit zunehmendem Lebensalter an; das gleiche gilt für die mittlere β -Aktivität.

Bei BNS-Anfallsleiden mit und ohne Hypsarrhythmie ist die Gesamtvariabilität reduziert.

Innerhalb des β -Bereichs gibt es kaum Unterschiede. Lediglich im Ultraduohoran-Bereich ist ein linearer Abfall der entsprechenden prozentualen Varianzanteile von F8 nach F10 zu beobachten. Bei weiteren Analysen kann daher auf eine Unterscheidung von Frequenzbereichen innerhalb des β -Bandes verzichtet werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Spektral-Kovarianzanalysen wurde für alle Effekte einheitlich ein Signifikanzniveau von 5% zugrundegelegt.

1.2 Lineare Rhythmometrie im β -Band

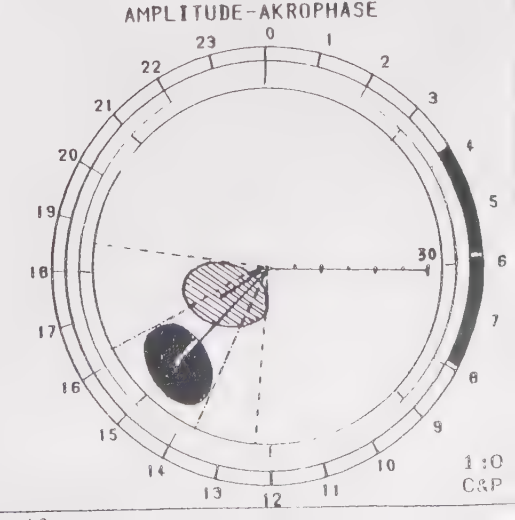
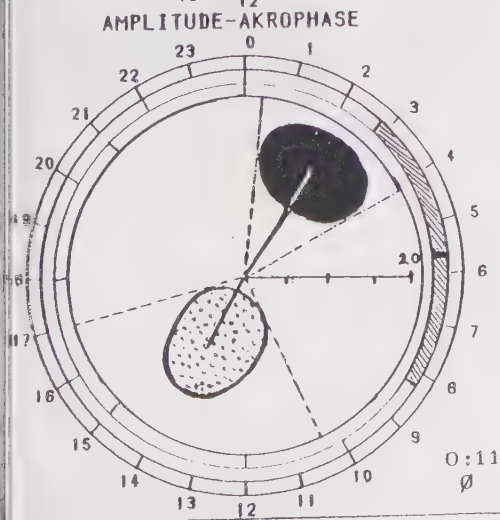
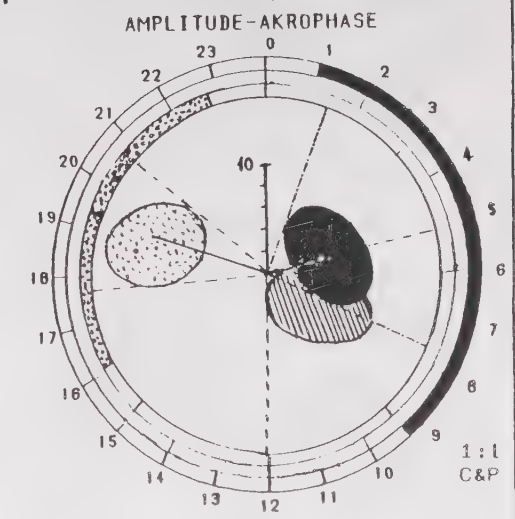
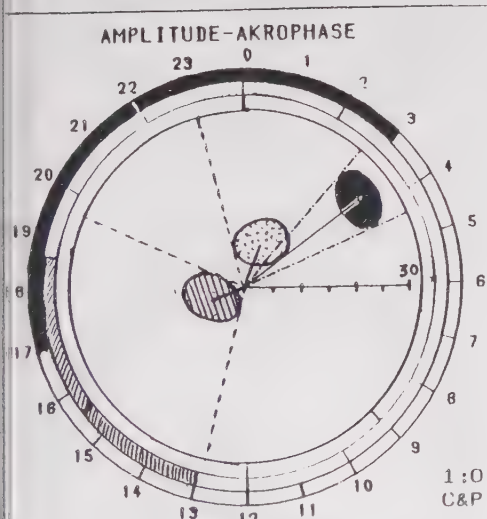
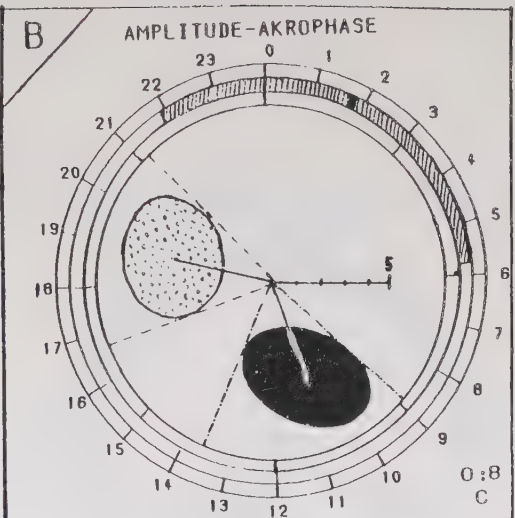
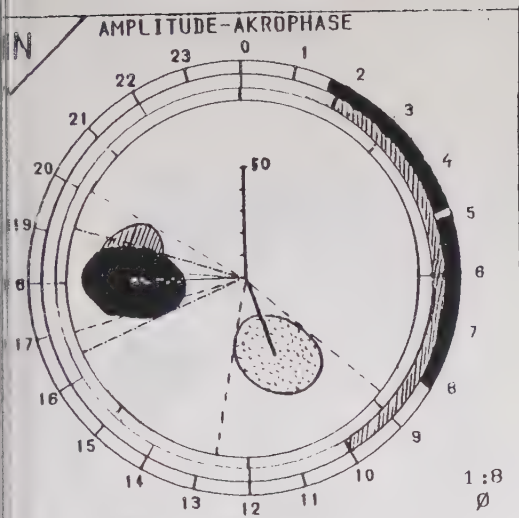
Zum Zweck einer detaillierteren Charakterisierung der Rhythmik im β -Band wurden die Daten aus den β -Teilbereichen F8 - F10 zusammengefaßt und einer zweistufigen linearen Rhythmusanalyse nach Kapitel II, §3 unterzogen.

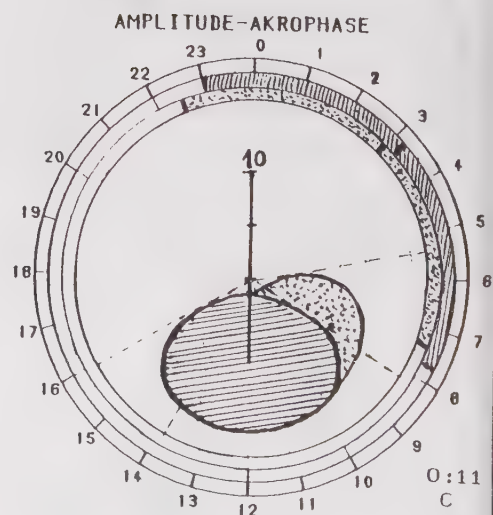
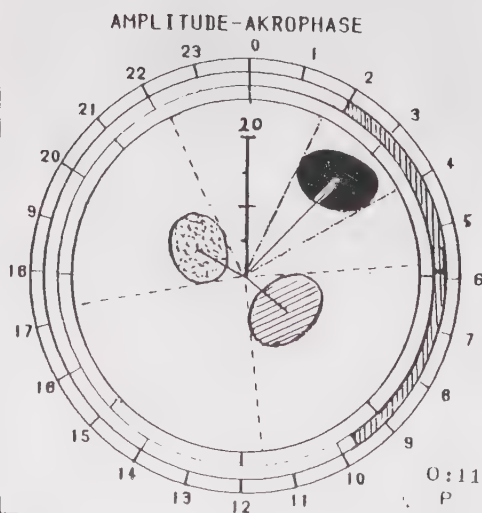
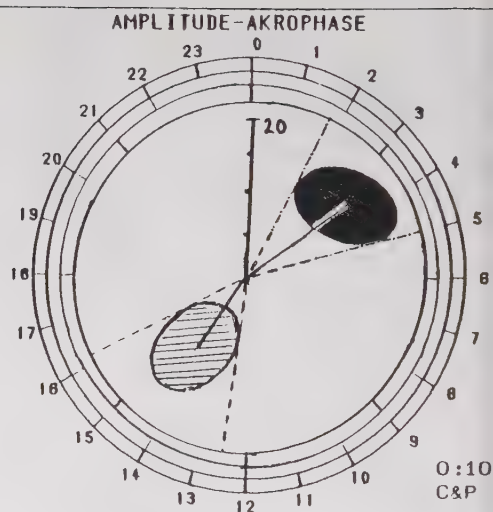
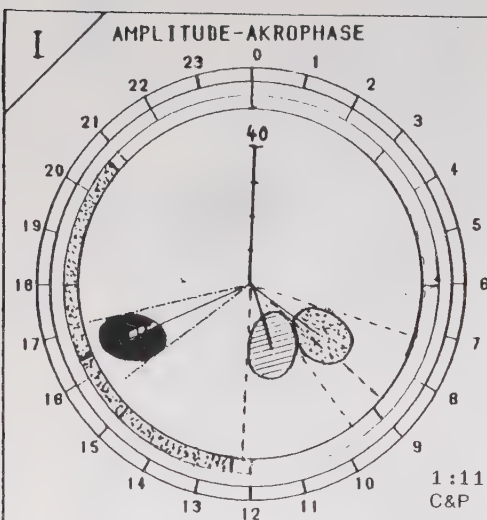
Nach der Verwendung ursprünglicher Akrophasen-Differenzen zwischen den Analyse-Intervallen zur Angleichung der Zirkaduohoran-Perioden waren die endgültigen Akrophasen-Serien der Zirkaduohoran-Komponente in etwa konstant (vgl. auch Abb. 30 in Kap. II), und eine Mittelung über 24 Stunden konnte demnach vorgenommen werden. Die durchschnittlichen Zirkaduohoran-Akrophasen im β -Band waren in allen Fällen um etwa 180° ($\pm 26^\circ$) verschoben gegenüber den entsprechenden Akrophasen im δ -Band. Da die δ -Aktivität im Tiefschlaf-Stadium E am stärksten vertreten ist, wird durch die Antiphase eine Zuordnung der zirkaduohoranen Akrophasen im β -Band zum Stadium B/REM bestätigt. Die zirkaduohoranen Rhythmen sind allerdings nicht auf die Schlafenszeit begrenzt, sondern bestehen weitgehend auch während der Wach-Phasen weiter.

Die Mesoren-Reihen der Serienschritte mit flexibel angeglicher Zirkaduohoran-Periode wurden auf Perioden von 24, 12 und 8 Stunden untersucht. Die Amplitude-Akrophase-Schätzungen dazu sind in Abbildung 32 dargestellt. Auf den äußeren Kreisringen wurden die entsprechenden Akrophasen signifikanter Rhythmuskomponenten im Schlafverhalten eingetragen.

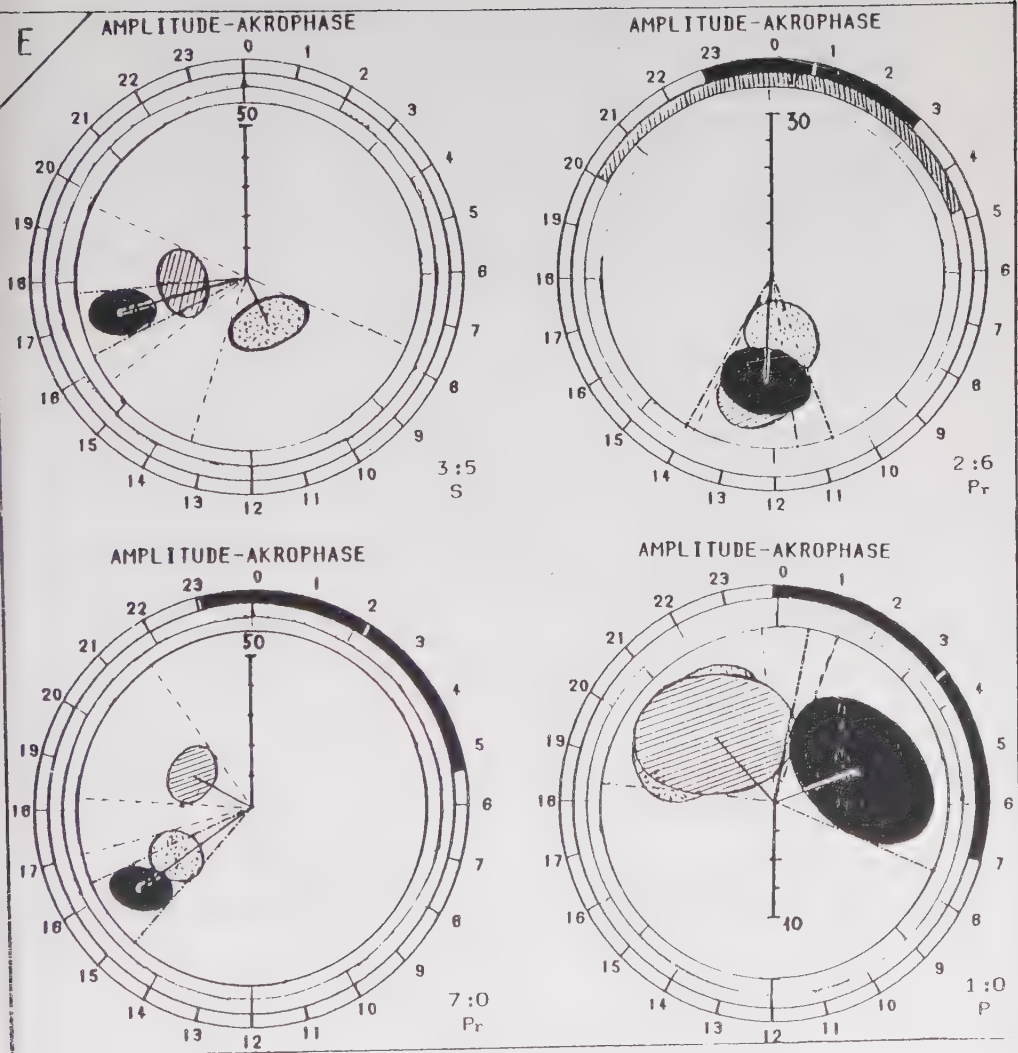
Zunächst fällt auf, daß nicht nur zwischen, sondern auch innerhalb der Diagnosegruppen große interindividuelle Differenzen bestehen, die sowohl die Phasenlage als auch das Ausmaß der Rhythmik, gemessen in Form der jeweiligen Amplitude als Prozentsatz des Mesors, betreffen. Die Rhythmik der β -Aktivität sollte im Normalfall in Antiphase zur Schlafrhythmik stehen. Dies ist beim normalen EEG auch der Fall, während bei den verschiedenen Epilepsieformen verschiedentlich Abweichungen von dieser Beziehung auftreten.

In Tabelle 13 ist jeweils für die Rhythmuskomponenten mit Perioden von 24, 12 und 8 Stunden getrennt nach Diagnosegruppen die Anzahl der Fälle aufgelistet, in denen eine antiphasische, gleichphasische bzw. keine Beziehung zwischen dem chronobiologischen Rhythmus im β -Band und der Schlafrhythmik besteht. Für die diane und semidiane Rhythmuskomponente sind die Ergebnisse, in Prozentwerte umgerechnet, in Abbildung 33 graphisch dargestellt. Darin wird deutlich, daß insbesondere ein Mißverhältnis zwischen dem dianen Rhythmus in der β -Aktivität bzw. im Schlafverhalten bei Kindern mit BNS-Anfallsleiden (mit oder ohne Hypsarrhythmie) wahrscheinlicher ist als bei anderen Epilepsieformen und bei klinisch normalem EEG.





Legende Seite 116



Legende Seite 116

Abbildung 32
(Seiten 113 - 115)

Amplitude-Akrophase-Diagramme der niederfrequenten Rhythmik im Auftreten von Beta-Wellen für die 14 EEG-Ableitungen (je 24 Stunden) der Pilotstudie. Es liegen die Mesoren-Reihen von Serienschnitten mit zirkaduohoraner Periode als Daten zugrunde. Die Amplituden sind als Prozentsatz des Mesors angegeben, die dargestellten Perioden sind 24 (), 12() und 8 () Stunden. Die Akrophasen der entsprechenden Rhythmuskomponenten für den Verhaltensparameter "Schlaf" sind (falls signifikant) in den äußeren Kreisringen mit den dazugehörigen Konfidenzbereichen gekennzeichnet.

Die Plots für die einzelnen Individuen sind nach Diagnosegruppen geordnet, wobei die entsprechende Diagnose in den Unterabschnitten links oben angegeben ist. Dabei bedeuten (wie schon zuvor):

- B: BNS-Anfallsleiden mit Hypsarrhythmie und Mehrfachbehinderung
- I: BNS-Anfallsleiden ohne Hypsarrhythmie im anfallsfreien Intervall
- E: Andere epileptische Anfallsleiden (multifokal, generalisiert, z.B. Lennox-Syndrom)
- N: Normales EEG

Rechts unten sind jeweils das Lebensalter in Jahren:Monaten und die Medikation angegeben. Dabei bedeuten:

- C: Clonazepam
- P: Phenobarbital
- C&P: Clonazepam und Phenobarbital
- Pr: Primidon
- S: Suximid
- ∅: Keine Medikation

Dargestellt sind Konfidenzbereiche zum Signifikanzniveau 5%.

Tabelle 13:

Akrophasen-Vergleiche zwischen Schlaf- und Beta-Rhythmik

	24 h			12 h			8 h		
Normal(1)	-	1	-	-	1	-	-	-	1
Epilepsie(4)	1	2	1	-	1	3	-	-	4
Int.-BNS(4)	1	-	3	1	1	2	1	1	2
BNS(5)	2	1	2	1	-	4	1	-	4
	g	a	%	g	a	%	g	a	%

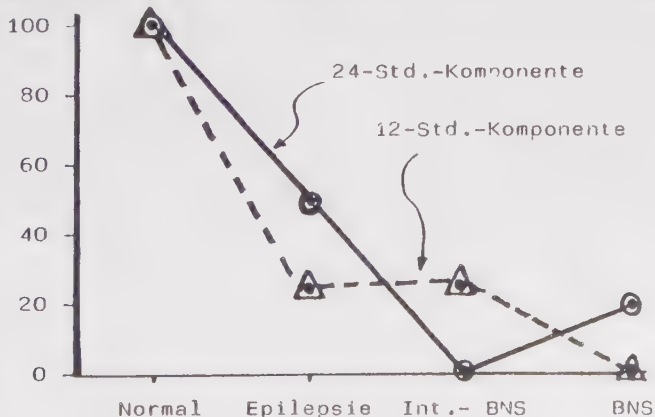
Legende:

g: Schlaf- und
β- Rhythmus
etwa in
Gleichphasea: Schlaf- und
β- Rhythmus
etwa in
Antiphase%: Keine Entspre-
chung (Kompo-
nente für
Schlaf und/oder
β nicht signif.)

Vergleich der vier Diagnose-Gruppen bezüglich der Akrophasen der Rhythmuskomponenten mit Perioden 24, 12 und 8 Stunden in der Schlaf- bzw. β- Rhythmik. Die Klammerwerte geben die jeweilige Gruppenstärke an, die Tabelle zählt die Fälle, in denen Gleichphase, Antiphase bzw. keine Entsprechung vorliegt.

Abbildung 33:

% Individuen mit antiphasischer β-Rhythmik (bzgl. Schlaf)



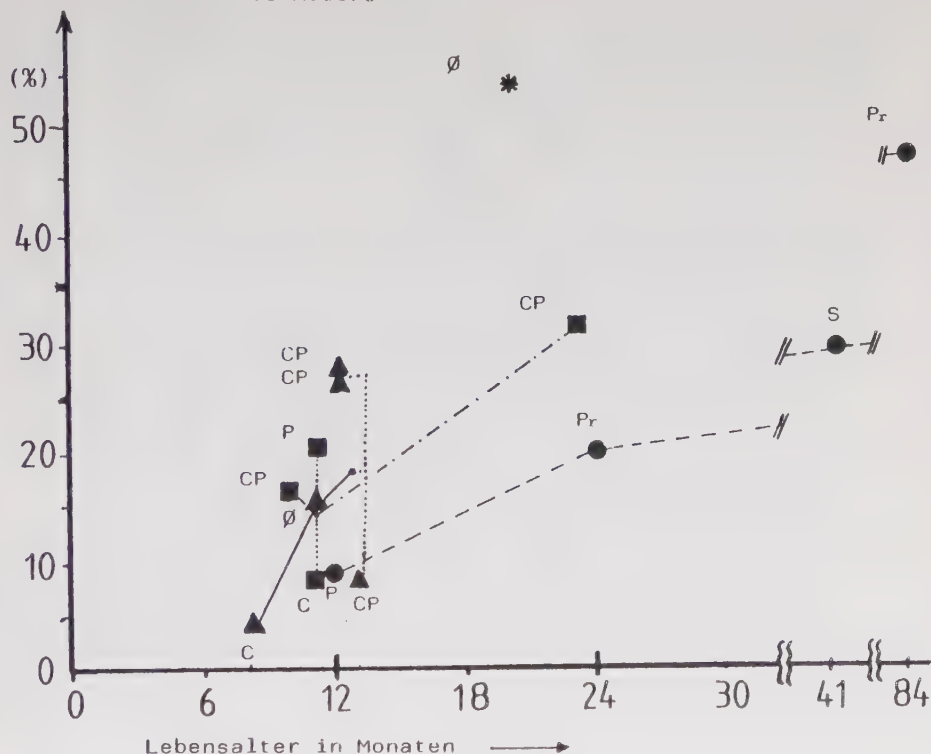
Zuletzt sollen noch die dianaen Amplituden der Rhythmik im β -Band, ausgedrückt als Prozentsatz des Mesors, betrachtet werden. Auch hierbei wird schon aus Abbildung 32 ersichtlich, daß wir es mit zum Teil erheblichen interindividuellen Unterschieden zu tun haben. um eine bessere Übersicht zu ermöglichen, wurden in Abbildung 34 die prozentualen Amplitudenwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter (in Monaten) in ein Diagramm eingetragen. Trotz der breiten Streuung ist ein genereller positiver Trend (zunehmende Amplituden mit steigendem Lebensalter) zu verzeichnen. Diese Beobachtung erhärtet die Theorie einer Korrelation zwischen allgemeinen zerebralen Reifungsprozessen und der Entwicklung eines dianaen Rhythmus (LE WINN⁸²), die auch schon durch Ergebnisse von HELLBRÜGGE⁷², HALBERG⁵⁵ und MEIER-KOLL⁸⁸ nahegelegt wird. Die großen Individual-Differenzen innerhalb der einzelnen Altersstufen sind möglicherweise bedingt durch die von HELLBRÜGGE beschriebene unterschiedliche Dauer der sogenannten "Einschwing-Phase", eventuell aber auch Ausdruck für das Ausmaß einer Gehirnschädigung. Erhärtert wird die letztere Vermutung auch durch die Beobachtung, daß bei allen Epilepsieformen die dianaen Amplituden weit unter dem Wert für normales EEG liegen. Es fällt ebenfalls auf, daß bei Kindern mit einer reinen Clonazepam-Behandlung die Amplituden besonders niedrig sind. Darauf werde ich in §3 noch eingehen.

Beziehungen zwischen Dysrhythmien im β -Band, im Schlafverhalten sowie in der Relation zwischen beiden und verschiedenen Formen epileptischer Anfallsleiden werden schon anhand der wenigen hier ausgewerteten 24-Stunden-Ableitungen deutlich.

Falls die hier erzielten Resultate mit größeren Individuen-Zahlen erhärtet und quantitativ präzisiert werden können, wird die Rhythmusstruktur des β -Bandes im EEG als diagnostisches Instrument einen hohen Stellenwert gewinnen.

Abbildung 34 :

Diane Amplitude der δ -Rhythmik
als Prozentsatz des Mesors



Diane Amplituden der Veränderungen im Auftreten von Beta-Wellen
im EEG in Abhängigkeit vom Lebensalter (in Monaten), dargestellt
als Prozent des Mesors. Bedeutung der Symbole:

- | | | |
|-----------|--------------------------|---------------------------------------|
| * : | Normales EEG | C: Clonazepam |
| ● --- : | Epilepsie | P: Phenobarbital |
| ■ ····· : | Intervall-BNS | CP: Clonazepam und Pheno-
barbital |
| ▲ — : | BNS (mit Hypsarrhythmie) | Pr: Primidon |
| | | S: Suximid |
| | | Ø: Keine Medikation |

§ 2: Modulation zirkaduohoraner Perioden

Zirkaduohorane Rhythmen sind beim Menschen insbesondere im zyklischen Wechsel zwischen verschiedenen Schlafstadien zu beobachten (REM- und NonREM-Phasen), und ihr Weiterbestehen während der Wach-Phasen ist vielfach evident (KLEITMAN's Basic Rest-Activity Cycle, siehe z.B. LAVIE⁸¹, MEIER-Koll⁸⁹). Die Angaben über die Länge der Zyklen sind zum Teil verschieden. HALBERG⁶⁴ bezeichnet Perioden von 1.7 ± 1 Stunden als zirkaduohoran. Diese allgemein gefaßte Definition trägt dem Unstand Rechnung, daß sich ein Zirkaduohoran-Rhythmus selbst bei ein und demselben Individuum im allgemeinen nicht mit konstanter Periode vollzieht, sondern zeitlichen Periodenschwankungen unterworfen ist. Dies wurde bei der Konzeption der Serienschmitt-Prozedur für die Analyse von 24-Stunden-EEGs (Kapitel I, §3.3) berücksichtigt (Möglichkeit einer flexiblen Perioden-Korrektur). In Kapitel II, §3 wurde außerdem gezeigt, wie unter der Hypothese, daß ein Zirkaduohoran-Rhythmus im gleichen Zeitraum in allen EEG-Frequenzbändern die gleiche Periodenlänge aufweist, zu jeder 24-Stunden-Ableitung eine relativ verlässliche Periodenreihe durch gewichtete Mittelung von Serienschmitt-Ergebnissen berechnet werden kann. Diese Reihe gibt jeweils den zeitlichen Verlauf der Zirkaduohoran-Periode über 24 Stunden wieder. Unter Verwendung der Perioden-Zeitreihen soll nun geklärt werden, ob die zeitliche Variation der Zirkaduohoran-Periode rein zufälliger Natur oder ob sie vielmehr teilweise durch Modulation mit definierbaren Rhythmen niedriger Frequenz erklärbar ist. Die Periodenreihen wurden zu diesem Zweck durch lineare Rhythmusanalysen mit den Perioden 24, 12 und 8 Stunden bei einer Aufwärts-Frequenzselektion (siehe Kapitel II, §3.1) ausgewertet. In der Tat konnten in zehn von vierzehn Fällen diane und/oder semidiene Modulationen der Zirkaduohoran-Periode statistisch signifikant nachgewiesen werden ($p < .05$). 8-Stunden-Rhythmen waren nicht nachzuweisen. Die Mesoren der einzelnen Individuen lagen bei etwa 1.6 Stunden und waren statistisch nicht unterscheidbar. Die Amplituden und Akrophasen sind in Abbildung 35 in Gestalt eines Amplituden-Histogramms und eines "Akrophasogramms" zusammengestellt. Die Akrophasen der Schlafrhythmik sind ebenfalls eingetragen.

Amplituden

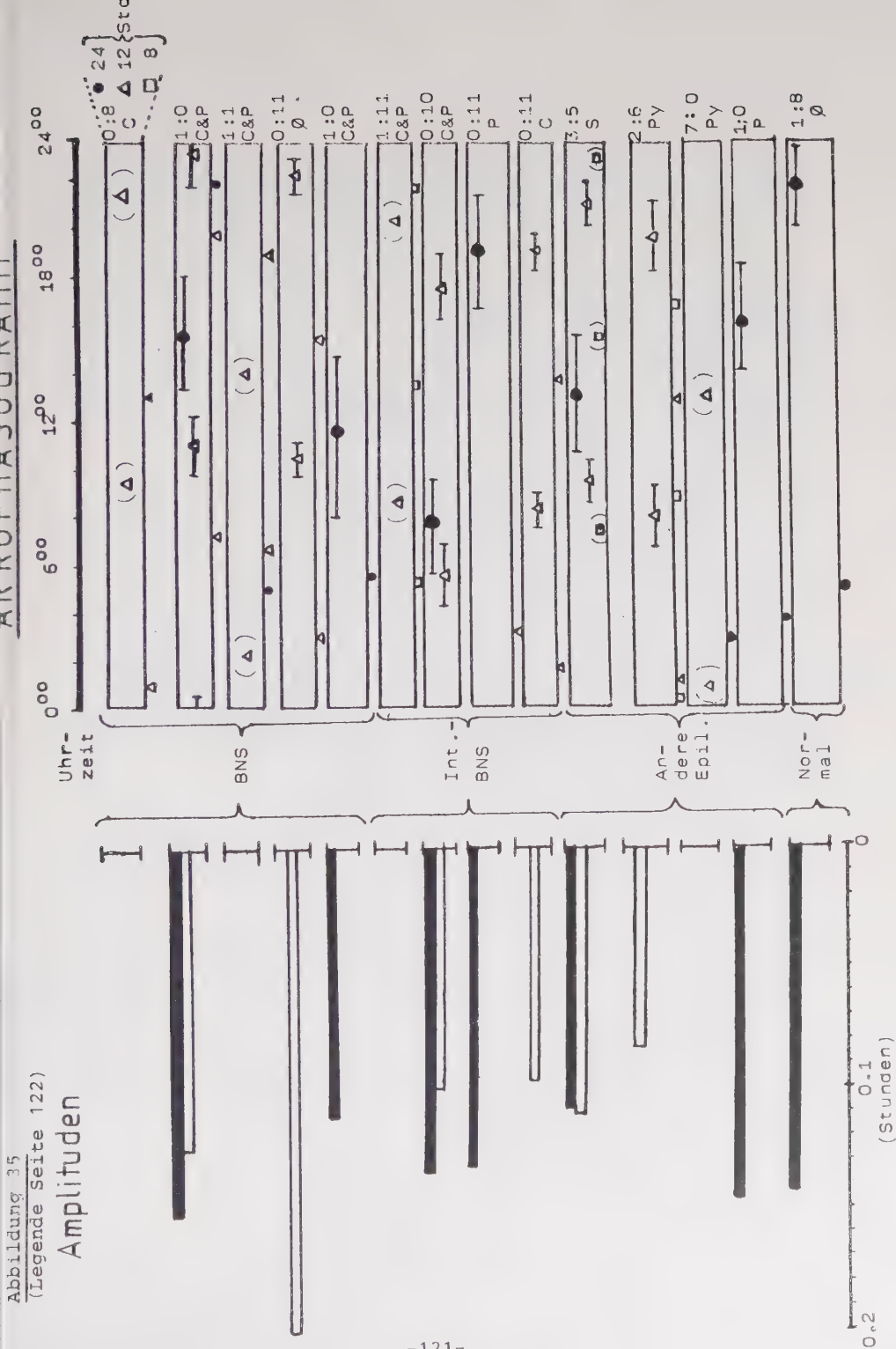


Abbildung 35:

Akrophasen- und Amplituden-Diagramm der Modulation zirkaduohoraner Perioden durch 24- und 12-Std.-Komponenten.

Die untersuchte Variable wurde errechnet als gewichtetes Mittel der in Serienschritten ermittelten korrigierten Periodenreihen über die 10 EEG-Frequenzbänder; gewichtet wurde nach den Signifikanzen (p-Wert der Zirkaduohoran-Periode) in den entsprechenden Analyseintervallen.

Die Akrophasen signifikanter Rhythmuskomponenten sind mit Konfidenzintervallen versehen (Signifikanzniveau 5 %). Unter dem Akrophasen-Plot eines jeden Individuums sind auch die jeweiligen Akrophasen der Schlaf-Rhythmik eingetragen.

Die Amplituden wurden nur für die signifikanten Rhythmus-Komponenten dargestellt (schwarz: 24 Std., weiß: 12 Std.). Die mittlere Zirkaduohoran-Periode betrug 4.6 Stunden (Mittelwert der nur wenig differierenden Individual-Mesoren).

Ganz rechts sind Alter und Medikation der Individuen vermerkt, die entsprechende Diagnose ist in der Mitte angegeben.

Bei den Individuen mit signifikanter Perioden-Modulation konnten drei Modulationstypen unterschieden werden:

TYP 1 : Nur diane Modulation

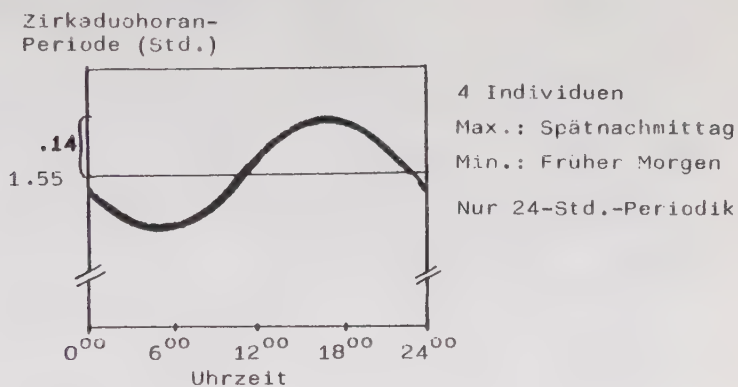
TYP 2 : Diane und semidiane Modulation

TYP 3 : Nur semidiane Modulation

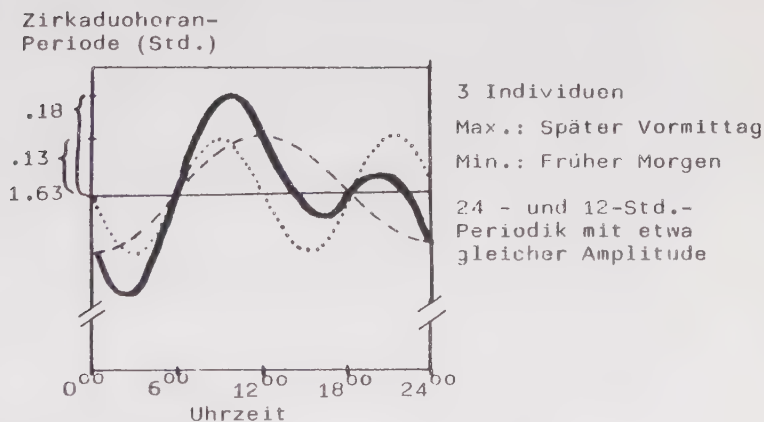
Da die Akrophasenunterschiede innerhalb der Typengruppierungen nicht gravierend waren, konnten durch Parameter-Mittelung Modelle für die drei Modulationstypen entwickelt werden, die in Abb. 36 dargestellt sind. Eine eindeutige Beziehung zwischen Modulationstypen und Diagnose- oder Therapiegruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Hingegen fällt auf, daß Individuen mit monofrequenter Periodenmodulation (Typ 1 bzw. 3) stets auch die gleiche monofrequente Struktur in der Schlafrhythmik aufweisen, wobei die Akrophasen der Schlafrhythmik in den Zeiträumen kurzer Zirkaduohoran-Perioden liegen.

TYPISCHE VERLAUFSFORMEN DER LANGZEIT-MODULATION ZIRKADUO -
HORANER PERIODEN

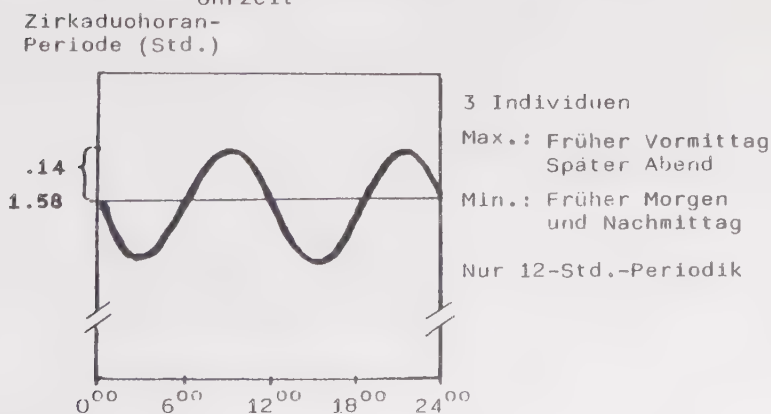
TYP 1:



TYP 2:



TYP 3:



§ 3 : Einfluß verschiedener Antikonvulsiva auf die EEG-Rhythmik

Klinische Beobachtungen über die Wirkung einer Antikonvulsiv-Therapie sind oft widersprüchlicher Natur. Neben dem stets erwünschten Effekt nachlassender Krampfbereitschaft sind zumeist verschiedene Einflüsse auf das tägliche Verhaltensmuster festzustellen. Die im allgemeinen durch die Therapie bewirkte Sedierung kann einerseits dazu beitragen, eine beispielsweise durch nächtliche Krampfbereitschaft bewirkte Dysrhythmie zu beheben. Zur Dokumentation dieses Vorgangs am EEG werden in Abbildung 37 die linearen Rhythmusanalysen der 24-Stunden-Ableitungen eines 11 Monate alten Kindes mit BNS-Anfallsleiden (mit Hypsarrhythmie) vor und drei Wochen nach einer Medikation mit Clonazepam und Phenobarbital einander gegenübergestellt. Bei der ersten Ableitung (ohne Therapie) liegt die diane Akrophase der δ -Aktivität bei sehr niedriger Amplitude um 14²⁰ Uhr nachmittags, und die Schlafrhythmik ist empfindlich gestört (nur semidiene Komponente). In der zweiten Ableitung hingegen liegt die entsprechende Akrophase bei wesentlich höherer Amplitude um etwa 2⁰⁰ Uhr nachts, und das Schlafverhalten zeigt einen dianen Rhythmus mit ähnlicher Phasenlage. Hinzugekommen ist eine 12-Stunden-Komponente mit etwas geringerer Amplitude. Eine semidiene Komponente konnte jedoch auch beim untherapierten Kind mit normalem EEG nachgewiesen werden, so daß darin keine Dysrhythmie zu sehen ist.

Nun ist aber andererseits auch bekannt, daß eine Antikonvulsivtherapie zu einer deutlichen globalen Vermehrung der β -Aktivität führen kann, und Dysrhythmien im dianen Verhaltensschema (Schlaf, Aktivität, etc.) bei der Verabreichung von Antikonvulsiva werden in der Klinik häufig beobachtet, wobei die Art des Medikaments ebenfalls eine Rolle zu spielen scheint.

Um zu klären, ob eine Antikonvulsiv-Therapie Einfluß auf die chronobiologische Rhythmusstruktur des EEG hat und ob die Auswirkung von der Wahl des Medikaments abhängt, wurden aus dem Beobachtungsgut folgende Gruppen aussondiert:

- Ø : Keine Medikation
(durchschnittl. Alter 15.5 Monate)
- P : Medikation mit Phenobarbital
(durchschnittl. Alter 11.5 Monate)
- CP: Medikation mit Clonazepam und Phenobarbital
(durchschnittl. Alter 13.8 Monate)
- C : Medikation mit Clonazepam
(durchschnittl. Alter 9.5 Monate)

Die mit Primidon und Suximid therapierten Kinder wurden bei den folgenden Analysen nicht berücksichtigt, insbesondere wegen zu großer Altersunterschiede.

Mit den Spektraldaten der 10 EEG-Frequenzbereiche (F1 - F10) aus temporaler und parieto-occipitaler Ableitung der insgesamt 11 Individuen wurden Spektral-Varianzanalysen mit den Faktoren

- Therapie (Ø, P, CP, C) und
- Kanal (temporal, parieto-occipital; hier nur zur Verringerung der Rauschkomponente ins Modell aufgenommen)

für die acht chronobiologischen Periodenbereiche berechnet. Zusammen mit der darauf basierenden multiplen Klassifikationsanalyse ergab die Auswertung in erster Linie folgende Ergebnisse über die Dian-, Semidian-, 8-Stunden- und Zirkaduohoran-Periodik:

Der Anteil der 24-Stunden-Komponente an der Gesamtrhythmik ist bei Phenobarbital leicht erhöht, während bei Clonazepam eine starke Reduktion festzustellen ist. Dabei ist es fast ohne Bedeutung, ob Clonazepam allein oder in Verbindung mit Phenobarbital verabreicht wird.

Die 12-Stunden-Komponente ist bei Clonazepam oder Phenobarbital anteilmäßig stark reduziert.

Der Anteil der 8-Stunden-Komponente ist bei Therapie mit Clonazepam allein stark erhöht.

Die Zirkaduohoran-Komponente gewinnt bei jeder Art der Therapie, insbesondere aber bei alleiniger Gabe von Clonazepam, an Bedeutung.

Die Abweichungen der mittleren Variationsanteile in den einzelnen Therapiegruppen vom globalen Mittelwert (ergebnisse der multiplen Klassifikations-Analysen) für alle chronobiologischen Periodenbereiche sind in Abb. 38 dargestellt. Über die aktuellen Anteile der wichtigsten chronobiologischen Perioden (24, 12, 8, 1.7 Std.) gibt Abbildung 39 Auskunft.

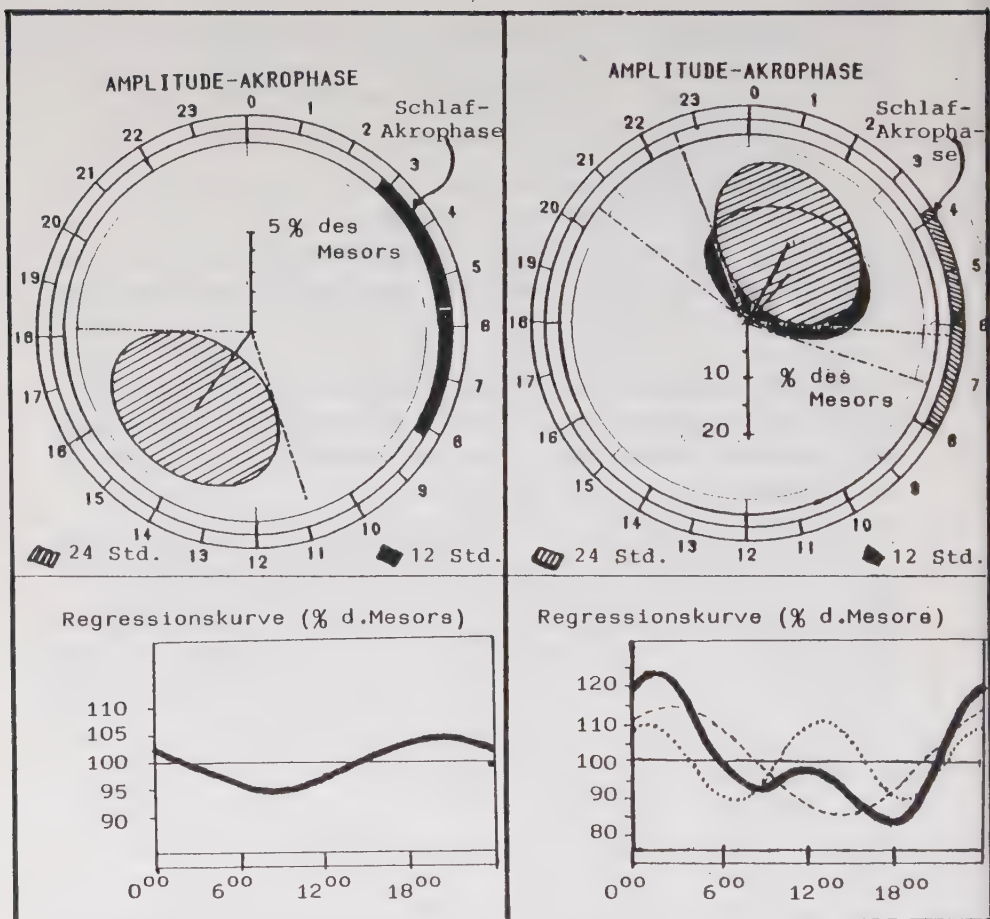


Abbildung 37

Amplitude-Akrophase-Diagramme (oben) und dazugehörige Regressionskurven (unten) zur Charakterisierung der Dian- und Semidian-Rhythmik im Auftreten von Delta-Wellen im EEG eines 11 Monate alten Kindes vor (links) und nach (rechts) Medikation mit einer Kombination von Clonazepam und Phenobarbital (3 Wochen nach Therapiebeginn). Die Amplituden sowie die Einheiten in den Graphen der Regressionskurve sind als Prozent des Mesors angegeben. Als Daten wurden die Mesorenreihen aus Serienschritten mit flexibel angeglicher Zirkaduohoran-Periode über die EEG-Variable F2 (δ -Bereich) zugrundegelegt. Die klinische Diagnose lautete in beiden Fällen auf BNS-Anfallsleiden.

Abbildung 38

Abweichung vom Global-Mittelwert
des prozentualen Varianzanteils (in %)

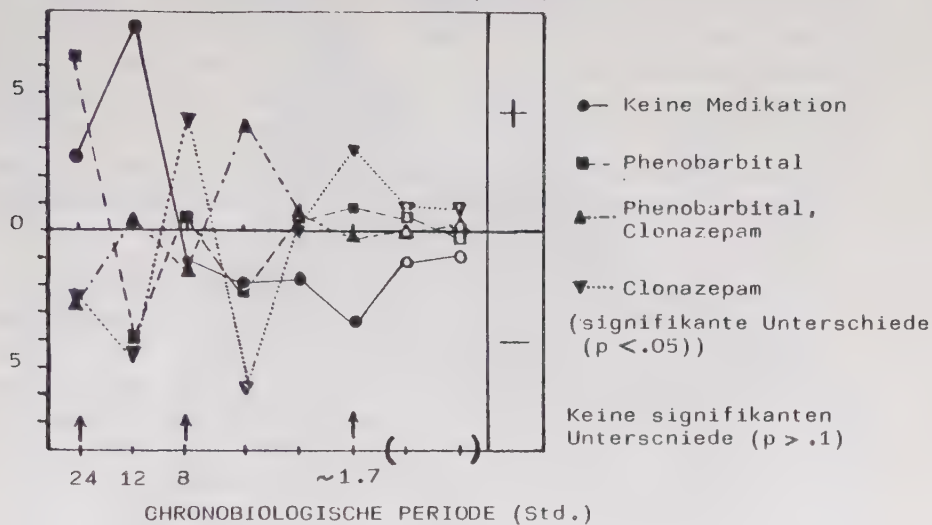
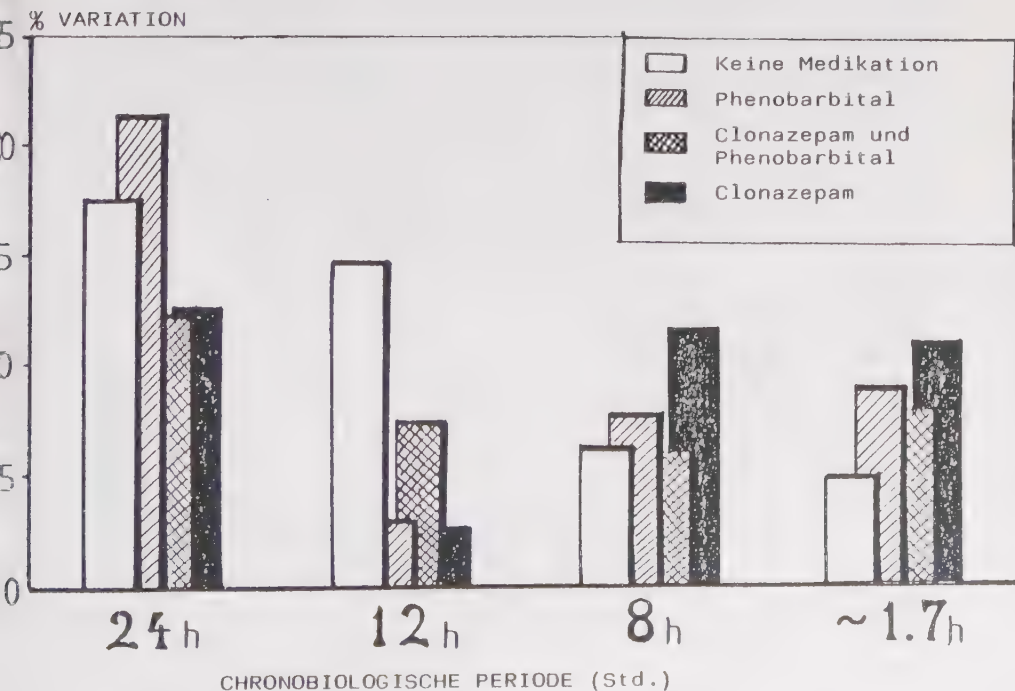


Abbildung 39



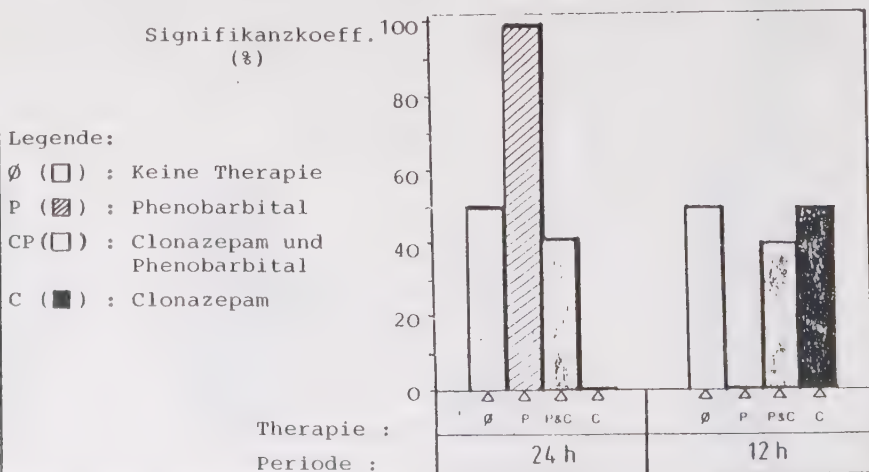
Mit Bezug auf §2 sei noch erwähnt, daß die Beobachtungen betreffs einer relativen Verstärkung des dianen Rhythmus bei Behandlung mit Phenobarbital allein bzw. einer Abschwächung bei reiner Clonazepam-Therapie ihre Entsprechung in den strukturellen Eigenschaften der Modulation zirkaduohoraner Perioden finden. Die reduzierte Semidian-Periodik bei Phenobarbital ist dort ebenfalls festzustellen. Dies wird in Abbildung 40 anhand der entsprechenden Signifikanz-Koeffizienten demonstriert. Allerdings ist aufgrund der geringen Individuenzahl nur eine deskriptive Beurteilung möglich.

Eine detaillierte Übersicht über die mittlere Rhythmusstruktur in den vier Therapiegruppen liefern schließlich die Abbildungen 41 a)-d).

An den verschiedenen Oberflächenstrukturen der chronobiologischen Frequenzprofile wird insbesondere der starke Unterschied bei der Clonazepam-Therapie deutlich (Abb. 41 c),d)), in erster Linie bei einer reinen Clonazepam-Behandlung (Abb. 41 d)).

Abbildung 40:

Signifikanzkoeffizienten der dianen und semidianen Modulation zirkaduohoraner Perioden unter verschiedenen Arten der Anti-krampfsiv-Therapie.



KEINE MEDIKATION

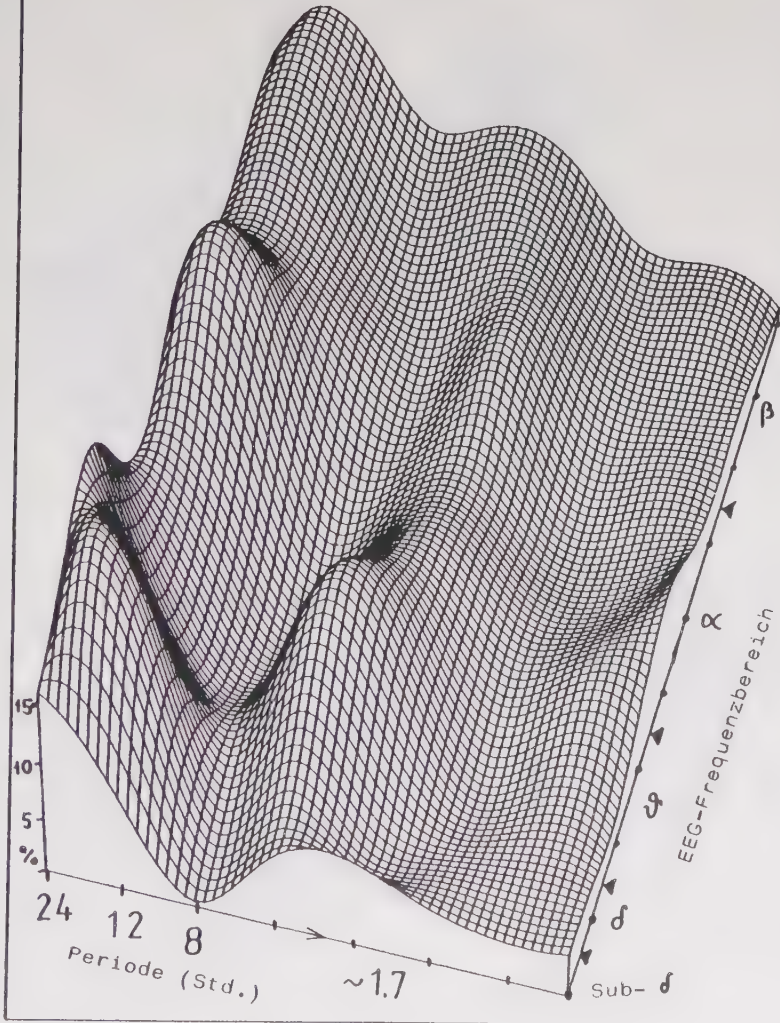


Abbildung 41 a:

Chronobiologisches Frequenzprofil ohne Medikation, gemittelt aus Temporal-und Parieto-Occipital-Kanal zweier Individuen im Alter von 11 bzw. 20 Monaten.

PHENOBARBITAL

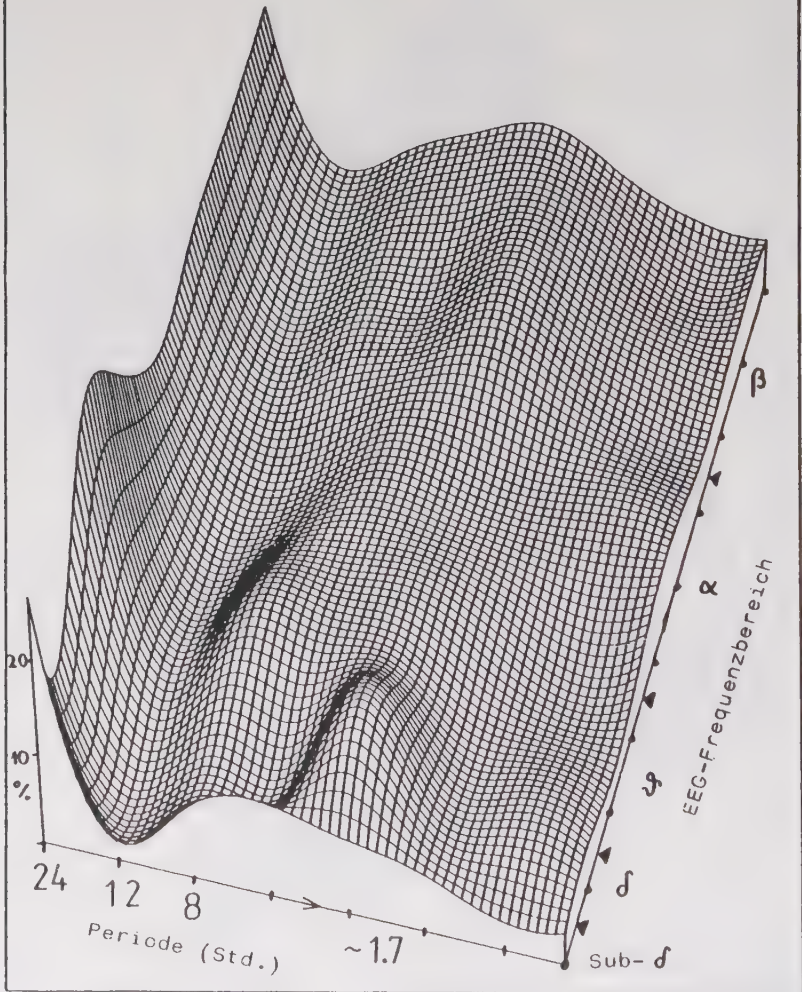


Abbildung 41 b:

Chronobiologisches Frequenzprofil bei Medikation mit Pheno-
barbital, gemittelt aus Temporal-und Parieto-Occipital-Kanal
zweier Individuen im Alter von 11 bzw. 12 Monaten.

CLONAZEPAM / PHENOBARBITAL

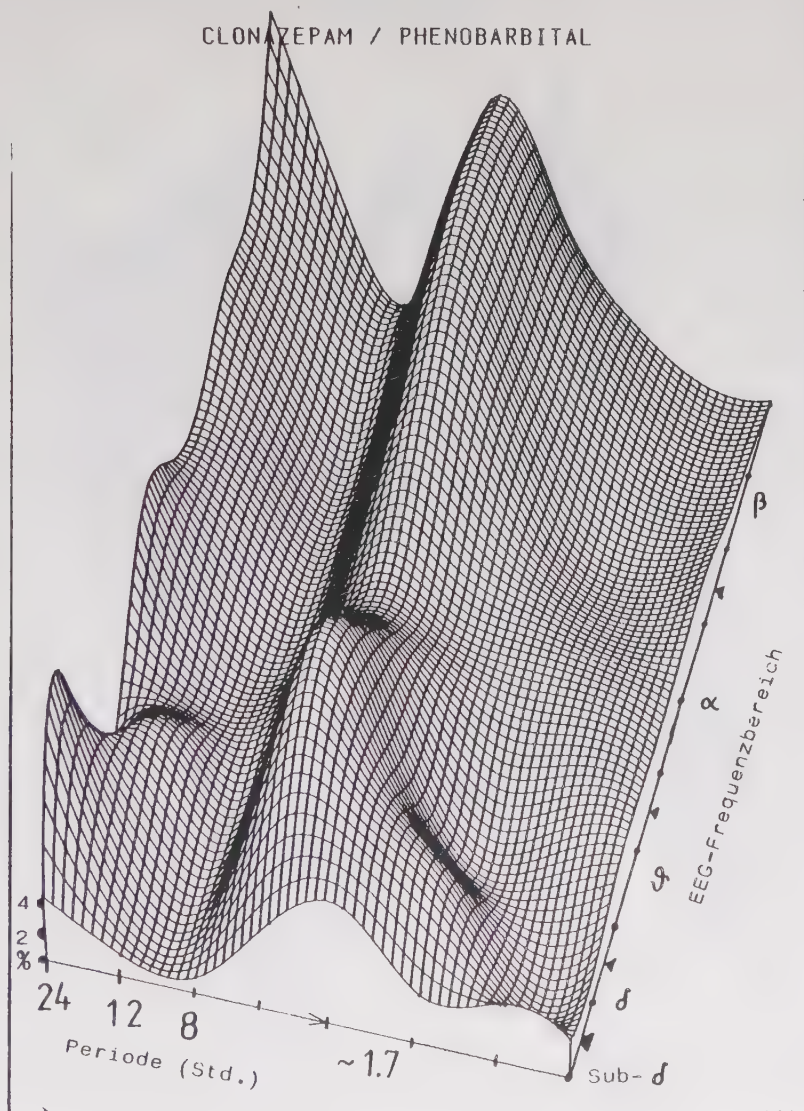


Abbildung 41c:

Chronobiologisches Frequenzprofil bei kombinierter Therapie mit Clonazepam und Phenobarbital, gemittelt aus Temporal- und Parieto-Occipital-Kanal von vier Individuen im Alter von 10, 12, 12 bzw. 23 Monaten.

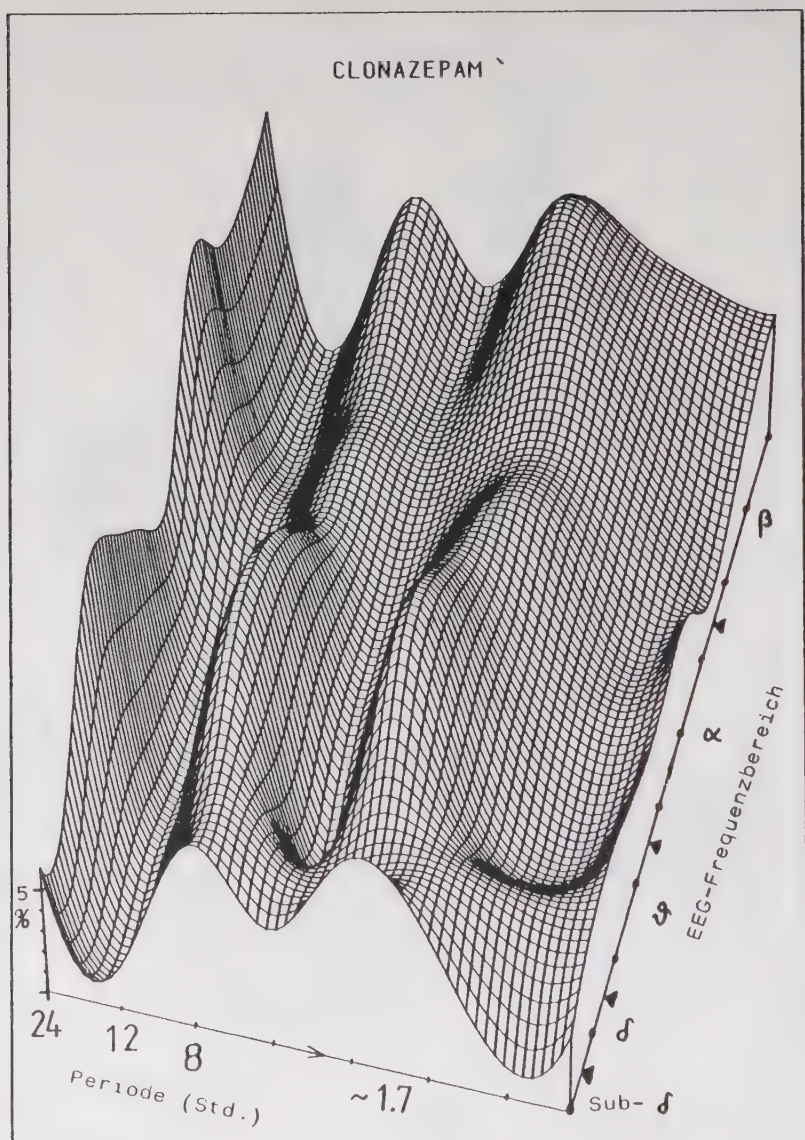


Abbildung 41d:

Chronobiologisches Frequenzprofil bei Medikation mit Clonazepam, gemittelt aus Temporal- und Parieto-Occipital-Kanal zweier Individuen im Alter von 8 bzw. 11 Monaten.

Diskussion

Die Chronobiologie, die sich als Wissenschaft zur objektiven Beschreibung der Zeitstruktur biologischer Vorgänge versteht, ist in besonderem Maße auf geeignete Methoden zur zuverlässigen Quantifizierung rhythmischer Vorgänge in biologischen Systemen angewiesen. Der chronobiologische Standpunkt in der Medizin unterscheidet sich zunächst von den klassischen Ansätzen durch weitestgehende Anerkennung der herausragenden Bedeutung der Zeit als biologische Dimension: Praktisch jede physiologische Variable ist zeitlichen Schwankungen unterworfen, die auf keinen Fall durch eine statische Sicht vernachlässigt werden dürfen. Dieser Blickwinkel wäre jedoch rein philosophischer Natur und ohne Bedeutung für die Praxis, könnte der Chronobiologe sich nicht auf ein solides statistisches Instrumentarium stützen, dessen ständige problemangepaßte Erweiterung und Vervollkommenung wesentlicher Bestandteil der Chronobiologie selbst ist (vergl. HALBERG^{58,64}). Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Programmpaket zur chronobiologischen Datenanalyse ermöglicht den entscheidenden Schritt von der rein makroskopischen Darstellung gemessener Werte (Chronogramm) zur objektiven mikroskopischen Auswertung mittels inferenzstatistischer Prozeduren (HALBERG^{61,64}). Die hier beschriebenen Verfahren wurden so allgemein konzipiert, daß sie wohl auch in der Zukunft für eine Vielzahl chronobiologischer Fragestellungen herangezogen werden können.

Der Weiterentwicklung und Modifikation chronobiologischer Verfahren speziell im Hinblick auf die quantitative Analyse zirkadianer und ultradianer Rhythmen im EEG sind die ersten beiden Kapitel dieser Arbeit gewidmet. Gleichzeitig wurde Wert auf eine möglichst umfangreiche systematische Zusammenstellung des Methodenkreises der linearen Rhythmometrie (HALBERG^{59,62}, NELSON⁹², ARBOGAST^{4,5,6}, BINGHAM und ARBOGAST²⁴) gelegt. Alle beschriebenen statistischen Berechnungsverfahren wurden in geeignete Auswertungsprogramme umgesetzt und anhand künstlicher und natürlicher Datenreihen erprobt. Im Sinne einer möglichst weitgehenden Kompatibilität wurde die gängige Programmiersprache FORTRAN V verwendet. Wegen des äußerst leistungsfähigen FORTRAN-Compilers sowie des Graphik-Systems (APOSTOLESCU³) der Cyber 175-Anlage des Leibniz-Rechenzentrums (LRZ) wurde sowohl die Programm-

wicklung als auch die Datenauswertung auf diesem Computer ausgeführt, obwohl damit eine Übertragung der on-line vorausgewerteten EEG-Daten von der IBM 1130-Anlage auf Lochkarten erforderlich wurde.

Bei der Konzeption der Auswertungsprogramme wurde großer Wert auf eine übersichtliche graphische Darstellung der Resultate gelegt. In diesem Zusammenhang wurden auch neue Darstellungsmethoden wie chronobiologisches Frequenzprofil (Kap. II, §2), rhythmometrische Tabellierungsgraphiken (Kap. III, §2) und Multi-Cosinor (Kap. I, §3.1) entwickelt. Um der häufig recht unterschiedlichen Qualität biologischen Datenmaterials gerecht zu werden (siehe auch ARBOGAST ⁶) wurde bei mehrstufigen Verfahren (siehe insbesondere Kap. II) eine Trennung der die einzelnen Schritte konstituierenden Programme beibehalten: Damit bestand die Möglichkeit, auch interaktiv zu arbeiten, d.h. nach einer Methode des mehrstufigen Informationszuwachses auf jeder Stufe der Analyse individuell zu entscheiden, ob eine weitere mikroskopische Auflösung sinnvoll ist.

Die in Kapitel I, §1 vorgestellte vollständige Plexogramm-Analyse verfeinert das gängige, eher deskriptive Plexogramm-Verfahren (HALBERG ⁶¹) durch die Intervall-Statistiken um weitere Informationen, mit denen beispielsweise Modulationen erfaßt werden können, und liefert durch die Varianzanalyse auch die Möglichkeit einer statistischen Überprüfung der im Plexogramm dargestellten Werte. Während die Methode für die Analyse von Langzeit-EEGs wohl zu ungenau ist, konnte sie zur Dokumentation evozierter Änderungen der Herzfrequenz bei Säuglingen bereits erfolgreich eingesetzt werden.

Die Spektralanalyse ist in §2 nur soweit abgehandelt, als sie für das Verständnis des darauf beruhenden Computerprogramms, welches ein prozentuales Balken-Spektrogramm erstellt, erforderlich ist. Das Spektrogramm ist hier von vornherein nur zur Berechnung prozentualer Variationsanteile verschiedener Rhythmuskomponenten konzipiert und zumeist als Vorstufe für weitere statistische Auswertungen (z.B. Spektral-Kovarianzanalyse) oder zum Auffinden eventuell versteckter Periodizitäten vor einer linearen Rhythmusanalyse gedacht (vergleiche dazu KÖHLER ⁷⁷, HALBERG ⁵⁵).

Ausführlich und mit angestrebter Systematik wird in §3 der Methodenkreis der linearen Rhythmometrie behandelt. Da es sich bei der Rhythmik im EEG von Kindern fast ausschließlich um ein System mehrerer Perioden handelt (HELLBRÜGGE⁶⁸, MEIER-KOLL⁸⁸), das mit der gängigen Cosinor-Methode nicht zuverlässig erfaßbar ist, wurde der gesamte Aufbau von vornherein auf ein Modell mit mehreren Rhythmuskomponenten abgestimmt. Da nicht nur das gesamte Wellenbild, sondern auch die einzelnen periodischen Bestandteile von prinzipieller Bedeutung sind, wurde das lineare Modell mit mehreren Frequenzen nicht nur mit der Zielrichtung auf die Bestimmung der Orthophase (TONG¹⁰⁸), sondern auch als "Multi-Cosinor" gesehen (siehe auch ARBOGAST⁵). Für diese Art der Betrachtung sind auch Stichprobenpläne ohne zeitliche Äquidistanz der Meßzeitpunkte zulässig. Für die Darstellung der Konfidenzbereiche wurden in Anlehnung an die Cosinor-Methode Amplitude-Akrophase-Konfidenzellipsen für alle Rhythmuskomponenten in einem polaren Koordinatensystem dargestellt, wobei für jede Rhythmuskomponente eine eigene Zeitskala für die Akrophase ($360^\circ = 1$ Zykluslänge) eingetragen wurde. Das mehrfrequente Modell wurde ferner auch auf die Populations-Rhythmometrie übertragen, eine naheliegende Verallgemeinerung des Populations-Cosinors (NELSON⁹²). Auf die Bedeutung des Cosinor als Spezialfall wird jeweils hingewiesen.

Statistische Tests für Vergleiche zwischen verschiedenen linearen Rhythmusanalysen (ARBOGAST⁴, BINGHAM und ARBOGAST²⁴, NELSON⁹²) wurden in Testtafeln zusammengestellt und zum Teil mit Hinweisen zur Verwendung in mehrfrequenten Rhythmusmodellen versehen.

Für den chronobiologischen Serienschritt wurde ein Verfahren zur flexiblen Periodenkorrektur entwickelt, und der quantitative Serienschritt höherer Ordnung (ARBOGAST⁶) wurde für das Konzept einer zweistufigen linearen Rhythmometrie eingesetzt (Kapitel II, §3).

Das Rhythmodesm (WALLIS¹¹⁰, HALBERG⁶²) wurde für eine Regressionskurve mit mehreren rhythmischen Komponenten modifiziert (ARBOGAST^{4,5,7}) und so für komplexe Rhythmen anwendbar gemacht.

Eine ausführliche Diskussion der restriktiven Grundvoraussetzungen für die lineare Rhythmometrie mit entsprechenden Tests zu deren Überprüfung wurde in Kapitel I, §3.1.2 geliefert. Erstmals wurde dort auch der modelldiagnostische Einsatz von Rankit- und

Residuenplot anhand konkreter Beispiele dokumentiert.

Die in den Paragraphen 2 bzw. 3 der Kapitel I bzw. II betrachteten Verfahren zur Analyse von 24-Stunden-EEGs stellen zwei grundsätzlich verschiedene Lösungsansätze dar, die jeweils mit Vor- und Nachteilen behaftet sind. Der spektralanalytische Ansatz benötigt lückenlose Meßreihen, eine Voraussetzung, auf die bei der linearen Rhythmometrie im allgemeinen verzichtet werden kann (HALBERG⁵⁹, ARBOCAST⁴, vgl. TONG¹⁰⁸). Kleinere Meßlücken sind jedoch mit den Verfahren aus §1 des Kapitels II leicht zu überbrücken. Bei der vorliegenden Anwendungsform der Spektralanalyse wird das Hauptaugenmerk auf das Spektrogramm, also die Varianzanteile der Spektralkomponenten gelegt. Dieser Aspekt der Fourier-Analyse von Datenreihen stand auch in der Vergangenheit im chronobiologischen Anwendungsbereich im Vordergrund (KÖHLER⁷⁷, HALBERG⁵⁵). Eine Interpretation der von der Fourier-Analyse ebenfalls mitgelieferten Akrophasen der harmonischen Komponenten wird durch die spätere Zusammenfassung in chronobiologische Periodenbereiche und die damit verbundene Mittelung von Spektralkomponenten teilweise erschwert (siehe Kap. II, §2).

Die lückenlose Einteilung des chronobiologischen Spektrums hat außerdem zur Folge, daß bei der Spektrogramm-Analyse lediglich Periodizitäten kürzer als 45 Minuten die Rauschkomponente bilden, alle längeren Perioden hingegen dem deterministischen Signalteil zugerechnet werden. Beim Ansatz der linearen Rhythmometrie bilden Perioden um 1.7 Stunden und die exakt festgelegten 24-, 12- und 8-Stunden-Komponenten den deterministischen Teil, so daß die Rauschkomponente auch niederfrequenzere Anteile enthält. Die lückenlose Dokumentation aller möglichen chronobiologischen Perioden ist bei der in Kap. II, §3 beschriebenen zweistufigen linearen Rhythmometrie allerdings auch gar nicht möglich, da die in den Serienschnitten gewonnenen Parameter-Reihen wegen der minimal erforderlichen Anzahl von Daten pro Zyklus ($n=4$) nicht auf Periodizitäten jenseits der 8 Stunden untersucht werden können. Die Struktur der Rauschkomponente spielt beim letzteren Ansatz auch eine größere Rolle, da im linearen Modell schon inferenzstatistische Größen (Konfidenzintervalle, Tests) berechnet werden, während der spektralanalytische Ansatz in dieser Arbeit erst durch nachfolgende Schritte wie z.B. die Spektral-Varianzanalyse statistischen Charakter erhält.

Die zweistufige lineare Rhythmometrie bietet auch größere Flexibilität, da sie Parameter- und Periodenänderungen der zirkadianen Komponente ausdrücklich zuläßt und deren quantitative Auswertung ermöglicht. Insgesamt gesehen kann keinem der beiden Ansätze ein genereller, allgemeingültiger Vorzug zugesprochen werden.

Für die Auswertung der Spektraldaten durch eine Spektral-Varianzanalyse und vergleichbare Analysen der durch lineare Rhythmometrie gewonnenen Koeffizienten (Kap. II, §3.2) gelten gleichermaßen die Vorsichtsmaßregeln, die den analytischen Umgang mit Sekundärdaten (aus den Rohdaten berechnete Parameter und Kenngrößen) überhaupt betreffen (siehe auch BINGHAM und ARBOGAST²⁴). Approximative Normalverteilung, Unabhängigkeit und Gleichheit der Varianzen sollten vor einer Analyse überprüft werden. Falls eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt ist, sollten die Ergebnisse lediglich in graphisch-deskriptiver Weise verwendet werden, da inferenzstatistische Tests und Intervallschätzer dann unzuverlässige Resultate produzieren würden. Mit aus diesem Grund wurden beispielsweise in Kapitel III bei einigen Betrachtungen, die eine Altersabhängigkeit beinhalten, Kinder mit sehr hohem Lebensalter (z.B. 7 Jahre) trotz der ohnehin schon geringen Individuenzahl der Pilotstudie in die Analyse nicht mit einbezogen.

Die in Kapitel III betrachteten komplexen Anwendungsbeispiele zu den in Kap. I,II erarbeiteten Rhythmometrieverfahren beruhen auf dem Datenmaterial aus vierzehn polygraphischen Ableitungen, flankiert von Verhaltensbeobachtungen, die im Rahmen einer chronobiologischen Pilotstudie an Kindern mit verschiedenen epileptischen Anfallsleiden vorgenommen wurden. Da die längste betrachtete Periode 24 Stunden betrug, mußten die Kinder rund um die Uhr abgeleitet werden.

Für die Ableitung des EEG nach dem internationalen Ten-Twenty-System wurden chlorierte Silberelektroden verwendet, da diese durch ihre kleine Auflagefläche auch bei Säuglingen eingesetzt werden können. Aus apparativen Gründen konnten nicht alle möglichen Ableitungskanäle aufgezeichnet werden. Für die chronobiologischen Untersuchungen wurde der im Säuglings- und Kleinkindesalter dominante Parieto-Occipital-Kanal sowie zum Vergleich

der (nach ersten Erfahrungen artefakt-arme) Temporal-Kanal der zumeist dominanten linken Gehirn-Hemisphäre herangezogen. Die 5-Minuten-Frequenzhistogramme aus der on-line-Vorauswertung (MEIER-KOLL⁸⁶) schienen als EEG-Parameter für chronobiologische Untersuchungen am besten geeignet.

Spezielle Betrachtungen über die chronobiologische Struktur des β -Bandes im EEG wurden bislang noch nicht vorgenommen. Eine altersabhängige Entwicklung des Zirkadian-Rhythmus (HELLBRÜGGE⁷¹) konnte über die von HELLBRÜGGE⁷² definierte Einschwingdauer hinaus dokumentiert werden. Die Einschwingdauer scheint nur einen Teil der Zeitspanne bis zur vollen Ausreifung der zirkadianen Periodik darzustellen. Der damit verbundene Lernprozeß des Organismus scheint bei schweren Epilepsieformen zugunsten einer über den normalen Zeitraum weit hinausgehenden physiologischen Desynchronisation verzögert zu sein. Eine innere Desynchronisation zwischen Beta-EEG und Schlafverhalten wurde vor allem bei BNS-Anfallsleiden beobachtet. Offenbar ist die zirkadiane Dysrhythmie ein als Symptom krankhafter Vorgänge zu sehen. Eine Unterscheidung eventuell individuell verschiedener Periodenlängen im Zirkadian-Bereich (HELLBRÜGGE⁷⁰, HALBERG⁶¹, ASCHOFF¹⁵) war nicht möglich, da das Beobachtungsintervall nur 24 Stunden betrug.

Die Existenz eines zirkaduohoranen Rhythmus während der Schlafphasen (siehe u.a. neuere Untersuchungen von KELLAWAY⁷⁶) ist bekannt. Für ihr Weiterbestehen während der Wach-Phasen in Form eines Basic Rest-Activity-Cycle nach Kleitman (siehe auch MEIER-KOLL⁸⁹, LAVIE⁸¹, ARBOGAST⁸ und vergleiche die Schlafstudien von KELLAWAY⁷⁶) konnte durch zirkaduohorane Serienschritte mit Akrophasen-Vergleich zwischen δ - und β -Rhythmik weitere Evidenz geschaffen werden. Erstmals wurden systematische zyklische Variationen (24- und 12-Stunden-Modulationen) der Zirkaduohoran-Komponente im EEG nachgewiesen, die teilweise ihre Entsprechung in der Schlafrhythmik finden. Eine systematische Einteilung nach ein- und mehrfrequenten Modulationstypen wurde angestrebt.

Die verschiedenen Ergebnisse über eine Veränderung der Rhythmusstruktur im EEG bei Antikonvulsiv-Therapie zeigen schließlich, daß die Effekte einer solchen Medikation sich nicht auf die in der Klinik bekannten psychologischen und physiologischen Veränderungen beschränken. Der erwünschte normalisierende Einfluß einer

kombinierten Medikation mit Clonazepam und Phenobarbital wurde im Einzelfall durch den Vergleich der 24-Stunden-EEGs eines Kindes mit bzw. ohne Therapie in Form einer Verstärkung der Zirkadianperiodik nachgewiesen.

Als Nebenwirkungen einer Antikonvulsiv-Behandlung werden bislang ausschließlich Zeit-unspezifische Erscheinungen wie Schläfrigkeit, allgemeine Müdigkeit, verminderte geistige Leistungsfähigkeit sowie medikamentenspezifische physiologische Veränderungen angegeben (vgl. KUTT und LOUIS⁸⁰). Die hier vorgenommenen Untersuchungen über Medikationseffekte ergaben, daß außerdem eine zirkadiane Dysrhythmie im EEG auftreten kann; insbesondere bei Clonazepam-Therapie tritt die Zirkadian-Komponente zugunsten einer unnatürlich starken Ausprägung eines Ultradian-Rhythmus mit einer Periode von etwa 8 Stunden zurück. Dyschronismen dieser Art lassen sich eventuell durch eine nach chronopharmakologischen Aspekten ausgerichtete Medikation vermeiden. Ein solches Vorgehen wurde von HALBERG⁶³ aufgrund zirkadianer Rezeptoren-Rhythmen im Zentralnervensystem postuliert.

In der Klinik wurde bislang nur das Auftreten bestimmter Wellenformen im EEG (Spikes, Spike-Wave-Komplexe etc.) für diagnostische Zwecke herangezogen. Die von LE WINN⁸² erwähnte verlangsamte Reifung des Gehirns bei Epilepsie und Behinderung findet nach den hier vorgenommenen Beta-Band-Analysen auch in einer retardierten Entwicklung der chronobiologischen Rhythmik ihren Ausdruck. Es ist somit denkbar, daß auch Koeffizienten- und Spektraltabellen über die Rhythmusstruktur des EEG als zeitspezifische Normwerte für die Diagnose hirnorganischer Schäden große Bedeutung gewinnen. Aufgrund der wenigen hier analysierten Ableitungen ist es noch nicht möglich, gesicherte Normwert-Tabellen zu erstellen. Dazu ist die Beurteilung größerer Individuen-Zahlen notwendig, was allerdings durch die die hier vorgenommene Entwicklung eines chronobiologischen Programmpakets und durch den Einsatz neuer Geräte zur ambulanten Aufzeichnung von Langzeit-EEGs in den Bereich des unmittelbar Möglichen gerückt wird.

Zusammenfassung

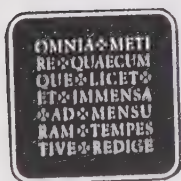
Verschiedene Verfahren zur chronobiologischen Rhythmusanalyse wurden erarbeitet und systematisch zusammengestellt. Neben spektralanalytisch orientierten Methoden wurde insbesondere der Methodenkreis der linearen Rhythmometrie in Regressionsmodellen erweitert und für die Analyse von 24-Stunden-EEGs modifiziert. Dabei wurde besonderer Wert auf die Berechnung von Kenngrößen aus dem EEG gelegt, die trotz eventuell bedeutender interindividueller Differenzen für statistische Gruppenvergleiche geeignet sind und die Rhythmusstruktur in biologisch interpretierbarer Weise charakterisieren. Alle Verfahren wurden in geeignete Computerprogramme umgesetzt, wobei das Ziel übersichtlicher und leicht interpretierbarer graphischer Darstellung der Resultate verfolgt wurde.

Vierzehn polygraphische Ableitungen über 24 Stunden mit begleitenden Verhaltensbeobachtungen wurden an Kleinkindern und Säuglingen mit verschiedenen Epilepsieformen vorgenommen. Chronobiologische Auswertungen mit Hilfe der bereitgestellten Analyseprogramme brachten in erster Linie folgende Ergebnisse:

- 1) Die Parameter des zirkadian-ultradianen Rhythmusgefüges in der β -Aktivität zeigen bedeutende interindividuelle Unterschiede. Die zirkadiane Amplitude nimmt altersbedingt zu. Es bestehen Anhaltspunkte für eine Reduktion der Zirkadian-Amplitude bei Vorliegen einer epileptischen Erkrankung. Gleichzeitig tritt die Ultradian-Rhythmik in den Vordergrund. Ferner kann, besonders bei BNS-Anfallsleiden eine innere Desynchronisation zwischen Beta- und Schlaf-Rhythmik auftreten.
- 2) Eine nicht auf die Schlafphasen begrenzte Zirkaduohorperiodik läßt sich in fast allen Fällen nachweisen. Die Länge der Zirkaduohor-Periode ist zumeist tageszeitlichen Schwankungen unterworfen, wobei 24- und 12-Stunden-Modulationen auftreten. Daraus ergeben sich ein bipertodischer sowie zwei monoperiodische Modulationstypen. Letztere sind mit dem Schlafverhalten korreliert. Die Schwankungen der Perioden sind relativ gering ($\pm$ ca. 0.1 bis 0.2 Stunden).

- 3) Der Effekt einer Antikonvulsiv-Behandlung auf die Rhythmus-Struktur im EEG hängt von der Wahl des Medikaments ab. Während bei Phenobarbital keine Beeinflussung oder eine geringfügige Verstärkung der Zirkadian-Komponente zu beobachten ist, tritt bei Clonazepam die Ultradian-Rhythmik bei Abschwächung der zirkadianen Komponente stark in den Vordergrund.

Mit den erarbeiteten Verfahren ergeben sich bei Berücksichtigung der Analyse-Ergebnisse Möglichkeiten für eine chronobiologische, also Zeitstruktur-orientierte Diagnostik.



LITERATUR - INDEX

- (1) ANDERSON, R.L.: The problem of autocorrelation in regression analysis - J.Amer.Statist.Assoc.49, 113-129 (1954)
- (2) ANDERSON, T.W.: An introduction to multivariate statistical analysis - Wiley & Sons, N.Y. (1958)
- (3) APOSTOLESCU, N., REINSCH, C.: Das LRZ-Graphiksystem - LRZ-Benutzerschriften 7708/2, 7710/4, 7904/1
- (4) ARBOGAST, B.: Methods for linear estimation in chronobiology - Master's Thesis, Univ.of Minnesota (1979)
- (5) ARBOGAST, B.: Rhythm analysis in linear multifrequency models - Proc. of XVth Int. ICS Conference, Minneap. (1981) Karger Publ.Co., im Druck
- (6) ARBOGAST, B. et al.: Chronobiologic serial sections of several orders - Chronobiologia X,1, 59-68 (1983)
- (7) ARBOGAST, B., ARBOGAST, H. et al.: Circadian and ultradian rhythms in EEG frequency counts in children (Abstr.) - Chronobiologia X,2 (1983)
- (8) ARBOGAST, B., ARBOGAST, H. et al.: Circadian and ultradian rhythms in young children's EEG - Proc. of XVth ICS conference, Dublin (1983); Pergamon Press, im Druck
- (9) ARBOGAST, B.: Dreidimensionale Darstellung serieller Spektren - Computerprogramm und unveröffentlichtes Manuskript
- (10) ASCHOFF, J.: Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik - Naturw. 41,49 (1954)
- (11) ASCHOFF, J.: Exogene und endogene Komponenten der 24-h-Periodik bei Tier und Mensch - Naturw. 42, 569 (1955)
- (12) ASCHOFF, J.: Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen - Klin.Wschr. 33,545 (1955)
- (13) ASCHOFF, J.: Exogenous and endogenous components in circadian rhythms - Cold Spr.Harbor Symp.Quant.Biol.25,11 (1960)
- (14) ASCHOFF, J.: Comparative Physiology: Diurnal rhythms - Ann.Rev.Physiol. 25,581 (1963)
- (15) ASCHOFF, J., WEVER, R.: Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber - Naturw. 49,15, 337 (1962)
- (16) ASCHOFF, J. (Ed.): Circadian clocks - North Holland,Amst., 479 (1965)
- (17) ASCHOFF, J.: Human circadian rhythms in activity, body temperature and other functions - North Holland, Amst., Life Sci. Space Res. 5,159 (1967)
- (18) ASCHOFF, J.: Desynchronisation und Resynchronisation of human circadian rhythms, AGARD, Behavioral problems in Aerospace - Med. 10, 13 (1967)
- (19) ASCHOFF, J.: Adaptive Cycles: Their significance for defining environmental hazards - Int.J.Biometereol. 11,255 (1967)
- (20) ASCHOFF, J.: Biologische Periodik als selbsterregte Schwingung - Arb.-Gem. f. Forschung d.Landes NRW (1964)

- (21) BARTTER, F.C.: Chronobiology in the diagnosis and treatment of mesor-hypertension - *Chronobiologia* III, 199 (1976)
- (22) BENDAT, J.S., PIERSOL, A.G.: Random data: Analysis and measurement procedures - Wiley & Sons, 2nd Ed. (1971)
- (23) BINGHAM, C., GODFREY, M.D., TUKEY, J.W.: Modern techniques of power spectrum estimation - *IEEE Trans.on Audio and Electroacoustics*, 15,2 (1967)
- (24) BINGHAM, C., ARBOGAST, B. et al.: Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters - *Chronobiologia* IX, 397 (1982)
- (25) BLISS, C.I.: Statistics in biology, Vol. 1 - McGraw-Hill, N.Y. (1976)
- (26) BLOOMFIELD, P.: Fourier analysis of time series: An introduction - Wiley & Sons, N.Y. (1976)
- (27) BLUME, J., SEIGIS, A.: Coincidence of adjacent periodicities of men investigated with the pergressive fourier analysis - *Chronobiologia* V, 391 (1978)
- (28) BOWKER, A.H.: Comparison of factors for tolerance limits on a normal distribution when the sample is large - *Ann. Mat.Stat.* 17, 238 (1946)
- (29) BÜHLER, C., HETZER, H.: Inventar der Verhaltensweisen des ersten Lebensjahres - G.Fischer Verl., Jena (1927)
- (30) CASPERS, H.: Über die Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung in der Hirnrinde - *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 269, 157 (1957)
- (31) CASPERS, H.: Die Entstehungsmechanismen des EEG - aus: *Kl. Elektroenzephalographie*, Hrsg.Jantzen,R.,Springer (1961)
- (32) CHATFIELD, C.C.: The analysis of time series: Theory and practice - Chapman & Hall (1975)
- (33) CURRY, J: Nonlinear least squares estimation - *Quart.Appl. Mat.* 2 (1944)
- (34) DALY, D.D.: Circadian cycles and seizures - *Epilepsy, its phenomena in man*, UCLA Forum in Med.Sci. 17, Acad.Press Inc. (1973)
- (35) DE PRINS, J., LECHIEN, J.P.: Remarques sur la pratique de l'echantillonnage et de l'analyse spectrale - *Bulletin Bulletin de la Classe des Sciences* 5,62, 627-645 (1976)
- (36) DE PRINS, J., CORNELISSEN, G.: Complex demodulation and double demodulation - *Bulletin de la Classe des Sciences de Belgique*, 5,65, 445-455 (1979)
- (37) DE PRINS, J., MALBECQ, W.: Definitions de phases de rythmes biologiques - *Bulletin du GERB* 1982 (im Druck)
- (38) DRAPER, N., SMITH, H.: Applied regression analysis - Wiley & Sons, N.Y. 1966
- (39) DUMMERMUTH, G.: Elektroenzephalographie im Kindesalter; Einführung und Atlas - Thieme- Stuttg. 3.Aufl. (1976)
- (40) EDITORIAL: Circadian dysrhythmia - *Lancet* 1,195 (1978a)
- (41) GÄNSSLER, P., STUTE, W.: Wahrscheinlichkeitstheorie - Springer(1977)

- (42) GESELL, A.: Infant and child in the culture of today - N.Y 1943. Dtsch.: Christial Verl. Bad Nauheim (1952)
- (43) GRIFFITHS, G.M., FOX, J.T.: Rhythm in epilepsy - Lancet 235, 409 (1938)
- (44) HALBERG, E. et al.: Daily periodicity of convulsions in man and mice - Rep.5th Conf.Soc.Biol.Rhyth. Stockholm(1961)
- (45) HALBERG, E. et al.: Plexo-serial linear-nonlinear rhythmometry of blood pressure, pulse and motor activity by a couple in their sixties - Chronobiologia VIII, 351 (1981)
- (46) HALBERG, F. et al.: Diurnal variation in amount of eosinophil rhythm of epileptics on days with clinic seizures - Fed.Proc. 11, 62 (1952)
- (47) HALBERG, F., VISSCHER, M.B.: A difference between the effects of dietary calorie restriction on the estrous cycle and on the 24-hour adrenal cortical cycle in rodents - Endocrinology 51, 329 (1952)
- (48) HALBERG, F. et al.: Eosinophil rhythm in mice: Range of occurrence; effects of illumination, feeding and adrenalectomy - Amer.J.Physiol. 174, 109 (1953)
- (49) HALBERG, F.: Some physiologic and clinical aspects of 24-h periodicity - Lancet 73, 20 (1953)
- (50) HALBERG, F. et al.: Relation of visual factors to eosinophil rhythm in mice - Amer.J.Physiol. 179, 229 (1954)
- (51) HALBERG, F. et al.: Diurnal rhythmic changes in blood eosinophil levels in health and in certain diseases - Lancet 71, 312 (1951)
- (52) HALBERG, F.: Some current research methods and results with special reference to the CNS. Physiopathologic approach - Amer.J.Ment.Defic. 65, 156 (1960)
- (53) HALBERG, F., BARNUM, C.P.: Continuous light or darkness and circadian periodic mitosis and metabolism in C and D8 mice - Amer.J.Physiol. 201, 227 (1961)
- (54) HALBERG, F., PANOFISKY, I.: Thermovariance-spectra; method and clinical illustration - Exp.Med.Surg. 19, 284 (1961)
- (55) HALBERG, F.: Periodicity analysis as a potential tool for biometeorologists - Int.J.Biometeor. 7, 167 (1963)
- (56) HALBERG, F. et al.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-Ketosteroids - Acta Endocr.Suppl. 103, 1 (1965)
- (57) HALBERG, F., REINBERG, A.: Rythmes circadiens et rythmes de basses frequences en physiologie humaine - L.Physiol. (Paris) 59, 117 (1967)
- (58) HALBERG, F., KÜNKEL, H.: Ansätze zu einer "mikroskopischen" Rhythmometrie in der Neurologie - Fortschr.Med.86,85 (1968)
- (59) HALBERG, F. et al.: Autorhythmometry-procedures for physiologic self-measurement and their analysis - Physiology Teacher 1, 1 (1972)
- (60) HALBERG, F.: Chronobiology - Ann.Rev.Physiol. 31,675 (1969)
- (61) HALBERG, F. et al.: Glossary of chronobiology - Chronobiologia vol. IV Suppl. 1 (1977)

- (62) HALBERG, F., LEE, J.-K., NELSON, W.L.: Time-qualified reference intervals, chronodesms - *Experientia* 34,713 (1978)
- (63) HALBERG, F.: The chronobiology of convulsive disorders with notes on drugs affecting the CNS - *Totus Homo* X,8 (1978)
- (64) HALBERG, F.: Chronobiology: Methodological problems - *Acta med.roman.* 18,399 (1980)
- (65) HALLEK, M. et al.: Circadian and ultradian rhythms in behavior and seizures in children with petit mal epilepsy - *Chronobiologia* X,2 (1983)
- (66) HARTLEY, H.O.: Nonlinear least squares methods - *Technometrics* 3,2 (1961)
- (67) HAUS, E., HALBERG, F.: Der circadiane Adrenalzyklus und seine Bedeutung für die Reaktionsbereitschaft der Nebennierenrinde - *Wien.Z.Inn.Med.* 8, 361 (1962)
- (68) HELLBRÜGGE, T. et al.: Zum Verständnis der Periodikanalyse in der Medizin - *Fortschr.Med.* 85, 289 (1967)
- (69) HELLBRÜGGE, T.: The development of circadian rhythms in infants - *Biol.Clocks,Cold Spr.Harb.Symp.Quant.Biol.* 25, 311 (1960)
- (70) HELLBRÜGGE, T. et al.: Circadian periodicity of physiological functions in different stages of infancy and childhood - *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 117, 361 (1964)
- (71) HELLBRÜGGE, T.: Zeitliche Strukturen in der kindlichen Entwicklung - *Mdschr.Kinderheilk.* 113, 252 (1965)
- (72) HELLBRÜGGE, T.: Chronophysiologie des Kindes - *Verh.Dtsch. Ges.Inn.Med. Wiesbaden 1967*; J.F.Bergmann Verl. Mchn.(1967)
- (73) JUNG, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden; II Das Elektroenzephalogramm(EEG) (1953)
- (74) JUNG, R.: Diskussionsbeiträge in: R.Jantzen, *klin.Elektroenzephalographie*, Springer, Berlin (1961)
- (75) KLEITMAN, N., ENGELMANN, T.: Sleep characteristics of infants - *J.Appl.Physiol.* 6, 269 (1953)
- (76) KEILAWAY, P.: Time modulation of spike-and-wave activity in generalized epilepsy - *Ann.Neurol.* 8, 491 (1980)
- (77) KÖHLER, F. et al.: Periodograms for the study of physiologic daily periodicity in mice and man - *Exp.Med.Surg.* 14,5, 3 (1956)
- (78) KORNMÜLLER, A.E.: Zum Wesen der Epilepsie auf Grund einer Analyse des EEG - *Fortschr.Neurol.Psychiat.* 25,470 (1958)
- (79) KUGLER, J.: *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis* (1966)
- (80) KUTT, H., LOUIS, S.: Untoward effects of anticonvulsants - *New Engl.J.Med.* 286, 1316 (1972)
- (81) LAVIE, P., KRIPKE, D.F.: Ultradian circa 1 1/2 hour rhythms A multioscillatory system - *Life Sci.* 28, 2445 (1981)
- (82) LE WINN, E.B.: Physiological factors in childhood epilepsy - *Epilepsia* 21, 425 (1980)
- (83) LINDGREN, B.: *Statistical Theory* - Macmillan (1976)

- (84) MARQUARDT, B.: An algorithm for least squares estimation of nonlinear parameters - J.Soc.Indust.Appl.Mat.11,2(1963)
- (85) MEIER-KOLL, A. Computerized EEG analysis in children with cerebral palsy - Proc.San Diego Biomed.Symp. p.71-72(1975)
- (86) MEIER-KOLL, A.: Analisis automatico del electroencefalograma en pediatria. I Metodologia, II Aplicaciones clinicas - Arch.Pediat. Uruguay (1978)
- (87) MEIER-KOLL, A.: Nachweis endogener Rhythmen im Verhalten des Kindes - Habilitationsschrift, Univ.München (1979)
- (88) MEIER-KOLL, A. et al.: Biologische Rhythmen als Zeitstrukturen der postnatalen Entwicklung. Verhaltensbeobachtungen und polygraphische Studien an einem gesunden Neugeborenen. - EEG/EMG 9,2 (1978)
- (89) MEIER-KOLL, A.: Basic rest-activity cycle and stereotyped behavior of a mentally defective child - Neuropäd. 8, 172 (1977)
- (90) MEIER-KOLL, A.: Ultradianperiodik von EEG und EMG eines spastischen Kindes - EEG/EMG 9,2 (1978)
- (91) MORRISON, D.D.: Methods for nonlinear least squares problems and convergence proofs - Jet Prop.Lab.Sem. (1960)
- (92) NELSON, W. et al.: Methods for Cosinor rhythmometry - Chronobiologia VI, 305 (1979)
- (93) NIEBLING, H.-G.: Einführung in die Elektroenzephalographie - 2. Aufl. Springer, Berlin (1980)
- (94) OTNES, R.K., ENOCHSON, L.: Digital time series analysis - Wiley & Sons, N.Y. (1972)
- (95) PARMELEE, A.M.: Sleep patterns in infancy, a study of one infant from birth to eight months of age. - Acta Pediat. 50, 160 (1961)
- (96) PASSOUANT, P. et al.: La periodicite des acces narcoleptiques et le rythme ultradien du sommeil rapide - Rev.Neurol.(Paris 122, 155 (1969)
- (97) PATRY, F.L.: The relation of time of day, sleep and other factors to the incidence of epileptic seizures - Amer.J. Psychiat. 10, 789 (1931)
- (98) PAWLOW, I.P.: Conditioned reflexes: An investigation of the physiologic activity of the cerebral cortex - Dover, N.Y. pp 430 (1960)
- (99) PURPURA, D.P., Grundfest, H.: Nature of dendritic potential and synaptic mechanisms in cerebral cortex of cat. - J.Neurophysiol. 19, 573 (1956)
- (100) POSS, J.J. et al.: Spike and wave discharges during stages of sleep - Arch.Neurol. 14, 399 (1966)
- (101) RUMMEL, J.A., LEE, J.-K., HALBERG, F.: Combined linear-nonlinear chronobiologic windows by least-squares resolve neighboring components in a physiologic rhythm spectrum - In: M.Ferin et al. (Eds.) Biorhythms and human reproduction. Int.Inst.for the study of human reproduction conference proceedings. Wiley & Sons, pp 53-82 (1974)

- (102) SATO, S. et al.: The effect of sleep on spike-and-wave discharges in Absence seizures - Neurology(Minneap.) 23, 1335 (1973)
- (103) SCHEFFE, H.: The analysis of variance - Wiley & Sons, N.Y. (1959)
- (104) SCHERG, M.: Ermittlung objektiver Kenngrößen aus dem akust. evoz. Hirnstammpotential zur Beschreibung von Hörstörungen im Kindesalter - Dissertation TU Mchn.FB Physik (1979)
- (105) STERMAN, M.B.: Power spectral analysis of EEG characteristics during sleep in epileptics - Epilepsia 22, 95 (1981)
- (106) SPSS: Statistik-Programmsystem für die Sozialwissenschaften Version 7 - nach N.Nie et al.; G.Fischer Verl. (1978)
- (107) STROEBEL, C.F.: Chronopsychophysiology - in: Freedman, A.M. et al. (Eds.), Comprehensive textbook of psychology II, vol.1. Williams & Wilkins, Baltimore (1975)
- (108) TONG, Y.L. et al.: Estimation of the orthophase-timing of the high values on a non-sinusoidal rhythm illustrated by the best timing for experimental cancer chronotherapy - Proc.XIIth ICS conference, Washington D.C., Il Ponte, Mailand, pp. 765-769 (1977)
- (109) WALD, A., WOLFOWITZ, J.: Tolerance limits for a normal distribution - Ann.Mat.Stat. 17, 208 (1946)
- (110) WALLIS, W.A.: Tolerance intervals for linear regression - Proc. 3rd Berkeley Symp.Mat.Stat. and Proba., Univ.o.California press, pp. 43-51 (1951)
- (111) WEVER, R.: Zum Mechanismus der biologischen 24-Stunden-Periodik. I. Mitteilung - Kybernetik 1, 139 (1962)
- (112) WEVER, R.: dito, II. Mitteilung - Kybern. 1,213 (1963)
- (113) WEVER, R.: dito, III. Mitteilung - Kybern. 2, 127 (1964)
- (114) WEVER, R.: Ein mathematisches Modell für die circadiane Periodik - Z.f.angew.Math.u.Mechanik 46,T148 (1966)
- (115) WILKS, S.: Mathematical Statistics - Wiley & Sons,N.Y. (1962)
- (116) ZETTERBERG, L.H.: Experience with analysis and simulation of EEG signals with parametric description of spectra - Automation of clinical electroencephalography, Raven Press N.Y. (1973)

APPENDIX I :

Mathematische Grundbegriffe

(A) MENGENLEHRE

$$\mathcal{A} = \{x \mid A(x)\}$$

$\mathcal{A}$ ist die Menge aller Werte x , für die die Aussage $A(x)$ gilt.

$$x \in \mathcal{A}$$

x ist Element von $\mathcal{A}$ (ist in der Menge $\mathcal{A}$ enthalten)

$$\mathcal{A} \subset \mathcal{B}$$

$\mathcal{A}$ ist Teilmenge von $\mathcal{B}$ (alle Elemente von $\mathcal{A}$ sind auch in $\mathcal{B}$ enthalten)

$$\mathcal{B} = \mathcal{C}\mathcal{A}$$

$\mathcal{B}$ ist Komplementärmenge zu $\mathcal{A}$ (innerhalb einer größeren Menge, deren Teilmengen $\mathcal{A}$ und $\mathcal{B}$ sind, enthält $\mathcal{B}$ genau die Elemente, die nicht in $\mathcal{A}$ enthalten sind)

$$\mathcal{B} = \bigcup_{i=1}^n \mathcal{A}_i$$

$\mathcal{B}$ ist Vereinigungsmenge der $\mathcal{A}_i$ ($\mathcal{B}$ ist die Menge aller Werte, die Elemente mindestens einer der Mengen $\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_n$ sind)

$$\mathcal{C} = \bigcap_{i=1}^n \mathcal{A}_i$$

$\mathcal{C}$ ist Durchschnittsmenge der $\mathcal{A}_i$ ($\mathcal{C}$ ist die Menge aller Werte, die Elemente aller $\mathcal{A}_i$, $i=1, \dots, n$ sind)

$$\mathbb{N}$$

Menge der natürlichen Zahlen $(1, 2, 3, \dots)$

$$\mathbb{R}$$

Menge der reellen Zahlen

$$\mathbb{C}$$

Menge der komplexen Zahlen

$$\emptyset$$

Leere Menge (enthält kein Element)

$$(a, b)$$

(offenes) reelles Intervall von a bis b (enthält alle reellen Zahlen größer als a und kleiner als b); geschlossenes Int.: $[a, b]$

$$|\mathcal{A}|$$

Mächtigkeit der Menge $\mathcal{A}$ (Anzahl der Elemente von $\mathcal{A}$)

$$f: \mathcal{A} \rightarrow \mathcal{B}$$

f ist eine Abbildung (Funktion) von $\mathcal{A}$ nach $\mathcal{B}$ (jedem Element von $\mathcal{A}$ wird durch f (genau) ein Element von $\mathcal{B}$ zugeordnet: $f(a) = b$)

$$\mathcal{B} = \mathcal{P}(\mathcal{A})$$

$\mathcal{B}$ ist Potenzmenge von $\mathcal{A}$ (Menge aller Teilmengen von $\mathcal{A}$)

(B) VEKTOREN UND MATRIZEN

(im folgenden stehen i, j, k, l, m, n für natürliche, x, y, z für reelle Zahlen)

Ein n -Tupel $\underline{x} = (x_1, \dots, x_n)$ heißt Vektor

Ein $n \times m$ - Tupel $\underline{X} = (x_{ij})_{i=1, n}^{j=1, m} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1m} \\ \vdots & & \vdots \\ x_{n1} & \dots & x_{nm} \end{pmatrix}$ heißt Matrix

Die zu $\underline{X}$ transponierte Matrix ist $\underline{x}^T = (x_{ji})_{j=1, m}^{i=1, n} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{n1} \\ \vdots & & \vdots \\ x_{1m} & \dots & x_{nm} \end{pmatrix}$

Ein Vektor $\underline{x} = (x_1, \dots, x_n)$ kann auch als $1 \times n$ - Matrix betrachtet werden.

$\underline{x}^T = \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}$. Eine Matrix $\underline{I}_{n \times n} = \begin{pmatrix} 1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & 1 \end{pmatrix}$ heißt n -Einheitsmatrix.

Der Vektor $\underline{x}_{i \cdot} = (x_{i1}, \dots, x_{im})$ heißt i -te Zeile von $\underline{X}$ ($\underline{X}$ s.o.)

Der transponierte Vektor $\underline{x}_{\cdot j} = (x_{1j}, \dots, x_{nj})^T$ heißt j -te Spalte von $\underline{X}$.

Ein Vektor $\underline{x}$ wird mit einer reellen Zahl a multipliziert, indem man die Komponenten von $\underline{x}$ einzeln mit a multipliziert:

$$a \cdot \underline{x} = (a \cdot x_1, \dots, a \cdot x_n).$$

Die Vektoren $\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_k$ sind linear unabhängig, falls für alle $a_1, \dots, a_k \in \mathbb{R}$ $a_1 \underline{x}_1 + \dots + a_k \underline{x}_k \neq (0, \dots, 0)$.

zwei Vektoren $\underline{x}$ und $\underline{y}$ werden multipliziert, indem man die Produkte der Elemente addiert: $\underline{x} \cdot \underline{y} = \sum_{i=1}^n x_i y_i \in \mathbb{R}$.

Das Produkt zweier Matritzen $\underline{X}$ und $\underline{Y}$ ist definiert als

$$\underline{X} \cdot \underline{Y} = \underline{Z} = (z_{ik})_{i=1, n}^{j=1, k}$$

$$\text{wobei } z_{ij} = \underline{x}_{i \cdot} \cdot \underline{y}_{\cdot j} = \sum_{l=1}^m x_{il} y_{lj}$$

Sind die Zeilen einer $n \times n$ - Matrix $\underline{X}$ linear unabhängig, so existiert eine eindeutige inverse Matrix $\underline{Y} = \underline{X}^{-1}$ mit $\underline{X} \cdot \underline{Y} = \underline{Y} \cdot \underline{X} = \underline{I}_n$

Das Vektor-Skalarprodukt ist definiert als $\|\underline{x}\| = \underline{x} \cdot \underline{x}^T$

Die Determinante einer 2×2 - Matrix $\underline{S}$ ist definiert als

$\det \underline{S} = |\underline{S}| = s_{11}s_{22} - s_{21}s_{12}$ (für die allgemeine Definition der Determinante einer $n \times n$ - Matrix siehe e.g. FISCHER).

Der Rang einer Matrix $\underline{S}$ ist die maximale Anzahl linear unabhängiger Zeilen (Spalten).

(C) WAHRSCHEINLICHKEITSRECHNUNG

Grundlegend für statistische Verfahren sind die Begriffe der Wahrscheinlichkeit und der Verteilung einer Zufallsvariablen. Zur mathematischen Präzisierung sollen hier kurz die entsprechenden Definitionen angegeben werden. Die Wahrscheinlichkeit im mathematischen Sinne ist eine Funktion, die gewissen Teilmengen einer Gesamtmenge von möglichen Werten eine reelle Zahl zwischen 0 und 1 zuordnet und bestimmte Eigenschaften hat, die als Wahrscheinlichkeitsaxiome bezeichnet werden. Die Teilmengen, für die eine Wahrscheinlichkeit angegeben werden kann, bilden ein Mengensystem, das σ -Algebra genannt wird. Es folgen die exakten Definitionen.

Sei Ω eine Menge. Ein Mengensystem $\mathcal{A} \subset \mathcal{P}(\Omega)$ heißt σ -Algebra in genau dann, wenn

- 1) $\emptyset \in \mathcal{A}$
- 2) Ist für alle $n \in \mathbb{N}$ $A_n \in \mathcal{A}$, so gilt auch: $\bigcap_{n \in \mathbb{N}} A_n \in \mathcal{A}$
- 3) Ist $A \in \mathcal{A}$, so ist auch $\bar{A} \in \mathcal{A}$

Für $\Omega = \mathbb{R}$ bzw. $\Omega = \mathbb{R}^k$ (Menge der k -Vektoren mit Komponenten in $\mathbb{R}$) wird die σ -Algebra der BOREL-Mengen ($\mathcal{B}$ bzw. $\mathcal{B}_k^*$) vorausgesetzt (zur Definition siehe GÄNSSLER⁴¹).

Eine Funktion $\mathbb{P}: \mathcal{A} \rightarrow [0, 1]$ heißt Wahrscheinlichkeitsmaß, wenn

- 1) $\mathbb{P}(\emptyset) = 0$ und $\mathbb{P}(A) \geq 0$ für alle $A \in \mathcal{A}$
- 2) Sind $A_1, A_2, A_3, \dots$ Elemente von $\mathcal{A}$ mit $A_i \cap A_j = \emptyset$, falls $i \neq j$, so gilt: $\mathbb{P}(\bigcup_{i \in \mathbb{N}} A_i) = \sum_{i \in \mathbb{N}} \mathbb{P}(A_i)$ (σ -Additivität).
- 3) $\mathbb{P}(\Omega) = 1$

$\mathbb{P}(A)$ wird als die Wahrscheinlichkeit definiert, bei zufälligem Zugriff auf Ω ein Element der Teilmenge A zu "erwischen".

$A, B \in \mathcal{A}$ heißen unabhängig, wenn $\mathbb{P}(A \cap B) = \mathbb{P}(A) \cdot \mathbb{P}(B)$.

Die bedingte Wahrscheinlichkeit von $A|B$ bei gegebenem B ist

$$\mathbb{P}(A|B) = \frac{\mathbb{P}(A \cap B)}{\mathbb{P}(B)}.$$

Eine Abbildung $X: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ heißt Zufallsvariable, wenn für alle $A \in \mathcal{B}^*$ $\{a | X(a) \in A\} \in \mathcal{A}$

Eine Abbildung $\underline{X}: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^k$ mit $\underline{X}(\omega) = (X_1(\omega), \dots, X_k(\omega))$, wobei $X_1, \dots, X_k$ Zufallsvariablen sind, heißt Zufallsvektor.

Die Verteilung $\left\{ \begin{array}{l} \text{einer Zufallsvariablen } X: \Omega \rightarrow \mathbb{R} \\ \text{eines Zufallsvektors } \underline{X}: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^k \end{array} \right\}$ ist eine Abbildung $Q_X: \left\{ \begin{array}{l} \mathcal{B}^* \\ \mathcal{B}_k^* \end{array} \right\} \rightarrow [0,1]$ mit $Q_X(B) = \mathbb{P}(\{a \mid f(a) \in B\})$

Zu Q_X läßt sich eine Verteilungsfunktion $F_X: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ angeben

durch: $\left\{ \begin{array}{l} F_X(a) = \mathbb{P}(\{b \mid b \leq a\}) = \mathbb{P}((-\infty, a]) \\ F_X(\underline{a}) = \mathbb{P}(\{b \mid b_1 = a_1, \dots, b_k = a_k\}) \end{array} \right\}$

Ist $\left\{ \begin{array}{l} F_X(x) \\ F_X(\underline{x}) \end{array} \right\}$ differenzierbar, so nennt man $\left\{ \begin{array}{l} f_X(x) = \frac{dF_X(x)}{dx} \\ f_X(\underline{x}) = \frac{\partial F_X}{\partial x_1 \dots \partial x_k}(\underline{x}) \end{array} \right.$

die Verteilungsdichte von F_X .

Es folgt die Definition einiger wichtiger Momente einer Verteilung bzw. Zufallsvariablen.

Erwartungswert von X : $E(X) = \int_{-\infty}^{\infty} x dF_X(x) = \int_{-\infty}^{\infty} x \cdot f_X(x) dx$

Varianz von X : $\sigma_X^2 = \text{var}(X) = E((X - E(X))^2)$

Kovarianz von X und Y : $\sigma_{XY} = \text{cov}(X, Y) = E((X - E(X))(Y - E(Y)))$

Korrelation von X und Y : $\rho_{XY} = \text{corr}(X, Y) = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sqrt{\text{var}(X)\text{var}(Y)}}$

Der Erwartungswert eines Zufallsvektors ist komponentenweise definiert: $E(\underline{X}) = (E(X_1), \dots, E(X_k))$, und seine Kovarianzmatrix

ist $\underline{\Sigma}_X = (\sigma_{X_i X_j})_{i,j=1,k} = \begin{pmatrix} \sigma_{X_1}^2 & \sigma_{X_1 X_2} & \dots & \sigma_{X_1 X_k} \\ \sigma_{X_2 X_1} & \sigma_{X_2}^2 & \dots & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{X_k X_1} & \dots & \dots & \sigma_{X_k}^2 \end{pmatrix}$

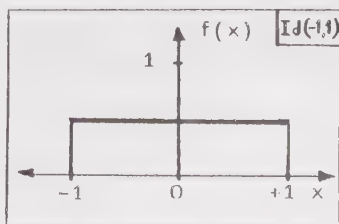
Im folgenden werden noch einige gebräuchliche Verteilungen von Zufallsvariablen eingeführt.

VERTEILUNG

Gleichverteilung auf $[-1, +1]$

$(Id(-1, +1))$

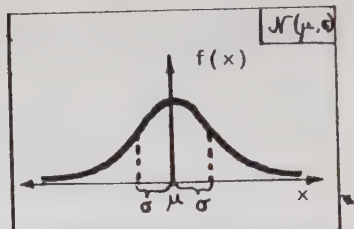
DICHTEFUNKTION



Normalverteilung $X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$

Spezialfall: Standard-

Normalverteilung $\mathcal{N}(0, 1)$

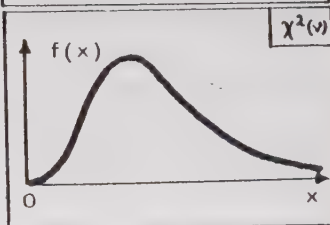


χ^2 -Verteilung mit ν Freiheitsgraden

$x_1^2 + \dots + x_n^2 \sim \chi^2(\nu)$, falls

$x_1, \dots, x_n \sim \mathcal{N}(0, 1)$ und

$x_1, \dots, x_n$ unabhängig.

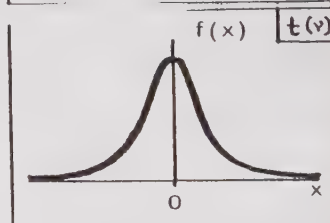


t-Verteilung mit ν Freiheitsgraden

$\frac{y}{\sqrt{x}} \sim t(\nu)$, falls

$y \sim \mathcal{N}(0, 1)$, $x \sim \chi^2(\nu)$ und

x, y unabhängig.

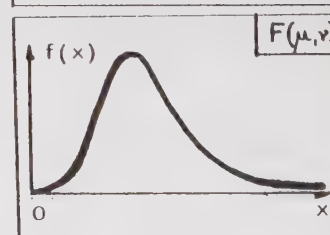


F-Verteilung mit μ, ν Freiheitsgraden

$\frac{y/\mu}{x/\nu} \sim F(\mu, \nu)$, falls

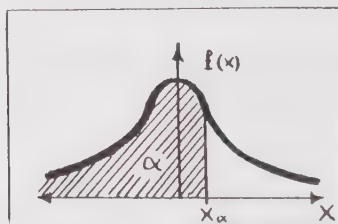
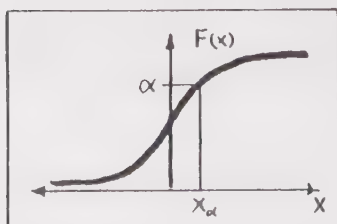
$y \sim \chi^2(\mu)$, $x \sim \chi^2(\nu)$ und

x, y unabhängig.



Das α -Fraktile einer Verteilung F_X ist der Wert x_α , für den

$$\alpha = F_X(x_\alpha) = \int_{-\infty}^x x f_X(x) dx \text{ (siehe die nachfolgende Abbildung).}$$



Als weiterführende statistische Literatur seien LINDGREN⁸³, WILKS¹¹⁵, SCHEFFE¹⁰³ (Theorie) sowie CHATFIELD³² und DRAPER³³ (Praxis) empfohlen.

APPENDIX II :

Chronobiologisches Glossar

AKROPHASE, α : Zeitliche Lage des Maximums einer Rhythmik, definiert durch ein mathematisches Modell (Cosinus), das auf alle zur Verfügung stehenden Daten angewandt wird.

AMPLITUDE, A: Die Hälfte der Differenz zwischen Maximal- und Minimalwert einer Rhythmik, definiert durch ein mathematisches Modell (Cosinus), das auf alle verfügbaren Daten angewandt wird.

CHRONOBIOLOGIE: Wissenschaft zur objektiven Quantifizierung und Erforschung der Mechanismen biologischer Zeitstruktur; liefert allgemein anwendbare Konzepte und Techniken zur Auflösung vorhersehbarer Zyklen in Organismen und anderen Stufen biologischer Integration und zur Trennung von Umwelteinflüssen und endogenen Mechanismen.

CHRONODESM: Zeitlich spezifizierter Konfidenz- Prädiktions- oder Toleranzbereich für einen oder mehrere Einzelwerte oder eine Regressionsfunktion.

CHRONOGRAMM: Darstellung von Daten oder Mittelwerten von Daten als Funktion der Zeit

COSINOR: Statistische Zusammenfassung mit Polarkoordinaten-Darstellung von Amplitude und Akrophase eines Rhythmus in Gestalt von Länge und Winkel eines Pfeils zusammen mit einer bivariaten statistischen Konfidenzregion zum Zweck 1) der Detektion einer Rhythmik und 2) der Schätzung von Konfidenzintervallen für ihre Parameter

DIAN: 24 Stunden

DYSRHYTHMIE: Durch Krankheit oder Therapie verursachte Abweichung von Parametern eines Rhythmus oder Auflösung einer Rhythmik.

FREQUENZ: Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses, speziell der Akrophase eines Rhythmus, bezogen auf einen Zeitraum.

INDIVIDUAL-RHYTHMOMETRIE: Bestimmung der Charakteristika der Rhythmik eines Individuums oder, allgemeiner, einer experimentellen Einheit .

IMPUTATION: Weitere Auswertung von (eventuell statistisch unsicheren) Ergebnissen vorangegangener Analysen.

INFRADIAN: Mehr als 28 Stunden (bezogen auf die Periode eines Rhythmus)

KONFIDENZBEREICH: Bereich des Parameter-Raumes, innerhalb dessen die "wahren" Parameter mit einer vorab festgelegte Wahrscheinlichkeit $(1-\alpha)$ liegen.

LINEARE RHYTHMOMETRIE: Bestimmung der Charakteristika einer Rhythmik durch Anwendung eines linearen parametrischen Regressionsmodells.

MAKROSKOPISCHE BETRACHTUNG: Interpretation von Experimentaldaten allein aufgrund einer Inspektion der Rohdaten oder nicht-statistischer Auswertung.

MESOR, M: Mittelwert einer Rhythmik, definiert durch ein mathematisches Modell (z.B. Cosinus).

MIKROSKOPISCHE BETRACHTUNG: Ansatz zur objektiven quantitativen Auflösung der zeitlichen Charakteristika in biologischen Daten, beispielsweise durch Tests für die Güte der Approximation mit einem mathematischen Modell und Schätzung der Parameter (Charakteristika) einer Rhythmik.

PARAMETER: Charakteristika des zeitlichen Verlaufs einer biologischen Datenreihe, die als unbekannte Größen in mathematischen Modellen geschätzt werden.

PERIODE, τ : Dauer eines vollständigen Zyklus bei rhythmischer Variation.

PERIODIZITÄT: Regelmäßig wiederkehrende Veränderungen in der Natur

POPULATIONS-RHYTHMOMETRIE: Schätzung der Charakteristika der Rhythmik einer Population durch inferenzstatistische Schlüsse aus den Parametern der Individuen einer Stichprobe (z.B. bei Anpassen eines Cosinus-Modells: Populations-Cosinor).

p-WERT: Minimales Signifikanzniveau, bei dem die Null-Hypothese in einem statistischen Test gerade noch abgelehnt wird.

RESIDUEN: Abweichungen der gemessenen Daten von einem angepaßten mathematischen Modell.

RHYTHMUS: Eine periodische Komponente biologischer Zeitreihen.

RHYTHMIK: Gesamtheit der periodischen Komponenten einer biologischen Zeitreihe.

SEMIDIAN: 12 Stunden (bezogen auf die Periode eines Rhythmus).

STICHPROBENUMFANG: Anzahl der Daten, die in eine statistische Analyse eingehen.

ULTRADIAN: Weniger als 20 Stunden (bezogen auf die Periode eines Rhythmus).

VERLAUFSFORM: Grobe Gestalt einer Variation ohne Berücksichtigung von Ausmaß und Phasenlage (z.B. cosinusförmig).

WELLENFORM: Vollständige Gestalt einer periodischen Variation

ZEITREIHE (t_i, y_i): Serie von gepaarten Werten, wobei t_i einen Zeitpunkt und y_i den Wert einer biologischen Variablen zu diesem Zeitpunkt angibt.

ZIRKADIAN: Etwa 24 Stunden (24 ± 4 Std., bezogen auf die Periode eines Rhythmus)

ZIRKADUOHORAN: Etwa 2 Stunden (1.7 ± 0.7 Std., bezogen auf die Periode eines Rhythmus)

ZYKLUS: Die Gesamtheit aufeinanderfolgender Zustände und/oder spezifizierbarer Veränderungen oder Ereignisse, die mit erkennbarer Frequenz oder Periode immer wiederkehren.

EEG und Epilepsie: Kurze Begriffsklärung

AMPLITUDE: Hälfte der Potentialdifferenz zwischen Maximum und Minimum einer EEG-Welle mit definierbarer Frequenz. Die Amplitude wird zumeist in μV angegeben. α -Wellen haben im Normalfall eine durchschnittliche Amplitude von 50 μV , bei Wellen mit niedrigerer Frequenz liegt die Amplitude zumeist über diesem Wert, bei β -Wellen deutlich darunter.

ANTI-KONVULSIVA: Medikamente mit stark sedierender Wirkung zum Zweck einer Verringerung der Krampfbereitschaft bei epileptischen Erkrankungen. Gebräuchliche Antikonvulsiva sind beispielsweise Clonazepam, Phenobarbital, Primidon und Suximid.

BERGER-BEREICH: Frequenzbereich des Elektroenzephalogramms von 0 - 30 Hertz. Nach BERGER sind die Frequenzen in δ -, θ -, α - und β -Bereich eingeteilt, deren Definition Tabelle 14 zu entnehmen ist.

BNS-Krämpfe: Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe (Propulsiv-petit-mal) treten nur im Säuglings- und Kleinkindesalter auf. Der Krampfanfall äußert sich in Form eines blitzartigen Zusammenzuckens des gesamten Körpers (Blitzkrampf), des Kopfes (Nickkrampf) oder als dauerndes Zusammenkrümmen und Auseinanderschlagen der Arme (Salaam-Krampf, nach Art des orientalischen Grußes ablaufend). Trotz relativer Geringfügigkeit der sichtbaren Erscheinungen sind BNS-Krämpfe eine Epilepsieform mit sehr schlechter Prognose und zumeist Ausdruck einer schweren Gehirnschädigung, verbunden mit Mehrfachbehinderung und erheblichen geistigen Entwicklungsverzögerungen.

ELEKTROENZEPHALOGRAMM (EEG): Gesamtheit der von Außenreizen unabhängigen spontanen elektrischen Makrorhythmen des Zentralnervensystems infolge gleichzeitiger Entladung größerer Gruppen von Hirnrindenzellen (CASPER³¹), abgeleitet an der Kopfschwarte. Im Hinblick auf die Entstehungsmechanismen sind verschiedene Modelle in der Diskussion (vgl. JUNG^{73,74}, CASPER^{30,31}, PURPURA⁹⁹, KORNMÜLLER⁷⁸). Die Bedeutung des EEG für die Diagnose hirnorganischer Störungen und für Forschungszwecke in allen Teilbereichen der Neurologie ist unumstritten.

Zur Ableitung des EEG werden die Elektroden häufig nach dem internationalen Ten-Twenty-System positioniert (siehe Abb. 43). Für weitere Informationen siehe z.B. JUNG⁷⁴ , DUMERMUTH³⁹ , KUGLER⁷⁹ , NIEBLING⁹³ .

EPILEPSIE : Anfallserkrankung aufgrund einer zerebralen Dysfunktion, verursacht durch abnorme exzessive Entladungen von Neuronen im Gehirn. Ursachen und Äußerungsformen sind vielschichtig. Anfälle mit erheblichen Störungen der Gesamtmotorik nennt man KRÄMPFE. Bei Kleinkindern und Säuglingen treten häufig petit-mal-Epilepsien auf:

- Bewußtseinspausen (Absenzen, Pyknolepsie)
- Ruck- und Sturzanfälle (myoklonisch-astatisch)
- BNS-Krämpfe
- psychomotorische Anfälle

Große Krampfanfälle (grand-mal-Epilepsie) sind seltener.

FOKAL (ISIERT): Einer bestimmten Gehirnregion zugeordnet (in Bezug auf zerebrale Dysfunktion), auf einen Herd begrenzt.

GENERALISIERT: Auf ein ganzes Organsystem (hier: Gehirn) ausgedehnt, nicht auf einen Herd begrenzt. Eine generalisierte Gehirnstörung ist in allen Kanälen des EEG erkennbar.

HYPERSARRHYTHMIE: Diffuses Wellenmuster im EEG, ohne erkennbare Grundfrequenz und mit stark erhöhten Amplituden. Dieses Muster ist vorwiegend bei BNS-Anfallsleiden zu beobachten.

LENNOX-SYNDROM: Epilepsieform mit myoklonisch-astatischen Anfällen, am häufigsten bei Knaben zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr; polymorphes Epilepsiebild mit Tendenz in einen Status überzugehen. Mit zunehmendem Verlauf treten Absenzen, Grand mal sowie psychomotorische Anfälle in den Vordergrund.

REM-PHASE: Schlafstadium Ia, verbunden mit schnellen Augenbewegungen und häufig β -Aktivität im EEG.

RHYTHMUS: Wellenmuster im EEG mit periodischem Charakter, wobei die auftretenden Frequenzen ausschließlich einem der Bereiche δ , θ , α oder β zuzuordnen sind. Siehe auch Abb. 42.

SCHLAFSTADIEN: Je nach Tiefe des Schlafes werden die Stadien A, B, B/REM, C, D, E sowie F(Koma) unterschieden, deren Äußerungsformen im EEG in Tabelle 15 und Abb. 44 festgehalten sind.

TEN-TWENTY-SYSTEM: International standardisiertes Elektroden-schema zur Ableitung des EEG nach Abbildung 43.

Tabelle 14:

Einteilung des BERGER-Bereichs in Teil-Frequenzbereiche
(nach BERGER)

BEREICH	VON - BIS HERTZ
Sub-Delta-Wellen(Sub- δ)	... - 1
Delta-Wellen(δ)	> 1 - 3.5
Theta-Wellen(θ)	3.5 - 7.5
Alpha-Wellen(α)	7.5 - 14
Beta-Wellen(β)	>14 - 30

Abbildung 42:

Typische Hirnstrom-Wellenbilder aus den verschiedenen Teil-
bereichen

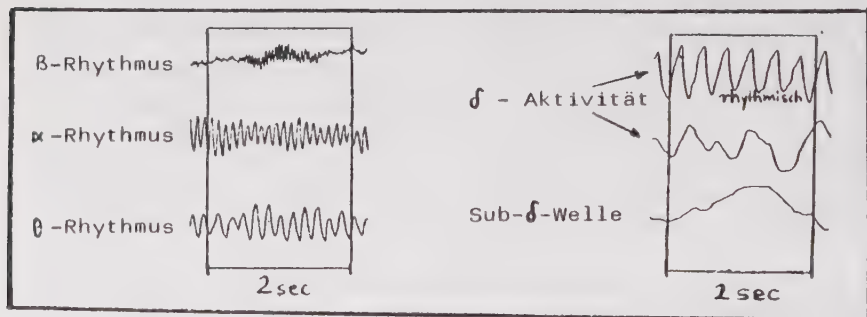
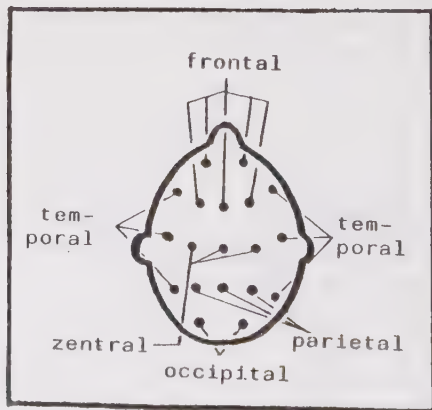


Abbildung 43:

Elektroden-Positionen
im Ten-Twenty-System
bestimmen die verschie-
denen Ableitungskanäle
im EEG (siehe auch Abb.)



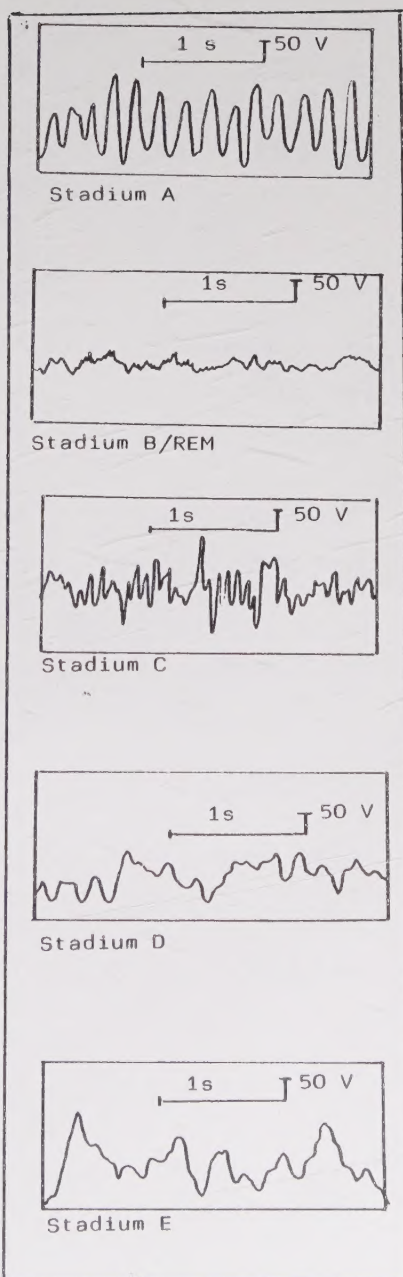
Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster	
		führendes Kennzeichen	Reaktion
Wachheit	A ₀	α okz., Normvariante	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)
Subvigilanz	A ₁ A ₂	α -Diffusion α niedrig, spärlich, langsam δ niedrig	VBR verringert VBR paradox
Schläfrigkeit	B ₀	δ niedrig α vereinzelt	VBR fehlt
	B ₁	δ niedrig bis mittelhoch	niedrige Vertexwellen
	B ₂	δ mittelhoch, α spärlich	hohe Vertexwellen
rasche Augenbewegungs-Perioden	BREM	niedrig, rasch A ₁ -B ₂ mit Augenbewegung	z. T. keine (B) z. T. Vertexwellen
leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	δ hoch 30% d. Zeit, δ hoch 50% d. Zeit, δ hoch, langsam kontinuierlich	K-Komplexe
mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ -Aktivation
tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine
Narkose, Koma	F	periodisch langsame Gruppen/ niedrige Strecken	keine

Tabelle 15:
Einteilung der Schlafstadien nach
KUGLER

Abbildung 44:

Einige typische Wellenbilder im
Elektroenzephalogramm von
Säuglingen und Kleinkindern
in verschiedenen
Schlafstadien

(siehe auch
Tabelle 15)



TABELLARISCHER LEBENS LAUF

16. 5. 1955	In Zweibrücken geboren
1962-1966	Besuch der Grundschule (Albert-Schweitzer-Schule Zweibrücken)
1966-1974	Besuch des Staatlichen Herzog-Wolfgang-Gymnasiums Zweibrücken (Altsprachlich mit neusprachlichem Zweig). Fremdsprachen Lateinisch, Englisch, Griechisch, Französisch.
20. 5. 1974	Ablegen der Reifeprüfung
1974-1975	Grundwehrdienst
1975-1978	Studium der Mathematik an der Ludwig-Maximilians-Universität München
25. 6. 1977	Ablegen der Diplom-Vorprüfung
1978-1979	Studium der Statistik und der Chronobiologie an der Universität von Minnesota in Minneapolis
17. 8. 1979	Verleihung des akademischen Grades "Master of Science" durch die Universität von Minnesota
1979-1982	Studium der Mathematik an der Ludwig-Maximilians-Universität München
25. 5. 1982	Verleihung des Mathematik-Diploms durch die Ludwig-Maximilians-Universität München
seit 1982	Hauptberufliche Tätigkeit am Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München (Leitung: Professor Hellbrügge). Zuvor seit 1979 nebenberufliche Tätigkeit für dieses Institut

Beck / Jüpt

